



# Faible poids de naissance, prématurité et retard de croissance intra utérin : facteurs de risque et conséquences sur la croissance de la naissance a 18 mois de vie chez des nouveau-nés béninois.

Setondji Geraud Romeo Padonou

## ► To cite this version:

Setondji Geraud Romeo Padonou. Faible poids de naissance, prématurité et retard de croissance intra utérin : facteurs de risque et conséquences sur la croissance de la naissance a 18 mois de vie chez des nouveau-nés béninois.. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066451 . tel-01127580

**HAL Id: tel-01127580**

**<https://theses.hal.science/tel-01127580>**

Submitted on 7 Mar 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité : **EPIDEMIOLOGIE**

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS-ED393 : EPIDEMIOLOGIE ET  
SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE.

Présentée par

***Sètondji Géraud Roméo PADONOU***

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

**FAIBLE POIDS DE NAISSANCE, PREMATURITE ET RETARD  
DE CROISSANCE INTRA UTERIN : FACTEURS DE RISQUE ET  
CONSEQUENCES SUR LA CROISSANCE DE LA NAISSANCE A  
18 MOIS DE VIE CHEZ DES NOUVEAU-NES BENINOIS**

Soutenue le 15 septembre 2014

Devant le jury composé de :

Dr André GARCIA

Pr Philippe DONNEN

Dr Sandrine LEROY

Dr Pierre Yves ANCEL

Mme Barbara HEUDE

Mme Rosemary DRAY-SPIRA

Directeur de thèse

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité : **EPIDEMIOLOGIE**

ECOLE DOCTORALE PIERRE LOUIS DE SANTE PUBLIQUE A PARIS-ED393 : EPIDEMIOLOGIE ET  
SCIENCES DE L'INFORMATION BIOMEDICALE.

Présentée par

***Sètondji Géraud Roméo PADONOU***

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

**FAIBLE POIDS DE NAISSANCE, PREMATURITE ET RETARD  
DE CROISSANCE INTRA UTERIN : FACTEURS DE RISQUE ET  
CONSEQUENCES SUR LA CROISSANCE DE LA NAISSANCE A  
18 MOIS DE VIE CHEZ DES NOUVEAU-NES BENINOIS**

Soutenue le 15 septembre 2014

Devant le jury composé de :

Dr André GARCIA

Pr Philippe DONNEN

Dr Sandrine LEROY

Dr Pierre Yves ANCEL

Mme Barbara HEUDE

Mme Rosemary DRAY-SPIRA

Directeur de thèse

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Examineur

“IL N’EST DE RICHESSES QUE D’HOMMES”

**Jean Bodin**, *philosophe français 1529-1596.*

# REMERCIEMENTS

Mon parcours de thèse a été réalisé à l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) dans l' UMR 216 « mère et enfant face aux infections tropicales », MERIT.

## *Au Docteur André Garcia*

Une grande reconnaissance envers toi. On s'est connu lors de mon master de santé publique et on a parcouru ensemble le chemin qui nous a amené à l'aboutissement de cette thèse. Une expérience professionnelle et humaine inoubliable à tout point de vue. J'ai beaucoup apprécié ton souci constant du travail bien fait.

## *Au Docteur Yves Martin-Prevel*

En tant que codirecteur de thèse, tu as plus qu'apporter une pierre à l'édifice. Ton expertise sur le sujet a été capitale pour la qualité de ce travail. Merci.

## *Aux membres du jury*

Je vous remercie pour votre disponibilité. Vos remarques, questions et remises en question m'ont permis d'améliorer mon travail et d'approfondir la recherche sur le sujet. Je suis sincèrement honoré d'avoir soumis cette thèse à votre précieux et sûr jugement.

## *Au Docteur Philippe Deloron*

En tant que directeur de l'unité où j'ai réalisé mes recherches, tu as su mettre à ma disposition de bonnes conditions de travail. Je te remercie également pour tes apports qui m'ont permis d'enrichir ce travail.

***Aux Docteurs Michel Cot, Jean-Yves Le Hesran, Alexandre Dumont, Valérie Briand***

Les différents échanges que nous avons eus ont été judicieux et pertinents. Incontestablement vous avez participé à l'aboutissement de cette thèse.

***A toute l'équipe de l'UMR 216 à Paris***

La chaleur de l'accueil et la convivialité de tous les membres de cette unité m'ont beaucoup motivé tout au long de mon stage.

***A tout le personnel de terrain qui a travaillé sur le projet TORI***

Ce travail est également le vôtre. Vous avez su garantir au projet de recherche une excellente qualité de recueil de données.

***A "ma population d'étude", les Femmes et Enfants du projet TORI***

Une profonde gratitude pour avoir permis l'existence de ce projet.

***A mes amis et collègues médecins Ghislain Koura, Smaïla Ouédraogo, Abdoulaye Diallo, Tania D'Almeida, Manfred Accrombessi. A Blandine, Violeta, Edwige, Djénéba, Justin, Samad, Kossiwa***

Une pensée affective pour vous. Votre soutien, vos conseils et avis m'ont été très utiles. Je n'oublierai pas les bons moments passés ensemble. Je vous souhaite un avenir professionnel radieux.

Je finirai ces remerciements sur une note familiale et personnelle.

***A mon père Francis PADONOU, ma mère Marie-claude Apithy***

Une reconnaissance infinie pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour ma formation, pour mon éducation. Bref, pour tout ce que vous avez fait de moi. Que Dieu le Tout Puissant vous protège et veille sur vous.

***A mes frères et soeurs***

La solidarité et l'amour fraternels qui règne entre nous est un puissant moteur de positivité.

Merci.

***A mon adorable fille, Camille et sa maman Michèle Chaffa***

Les mots ne peuvent pas tout dire. JE VOUS AIME.

# RESUME

Ce travail de thèse s'est déroulé en 2 parties. Dans la 1<sup>ère</sup> partie transversale, nous avons recherché les facteurs de risque de prématurité, de RCIU et nous avons mesuré leur implication dans le risque de survenue du faible poids de naissance et leur effet sur le poids moyen de naissance. Dans la 2<sup>ème</sup> partie, suivi longitudinal de cohorte, nous avons analysé en utilisant 2 indices anthropométriques (HAZ et WHZ), l'évolution staturo-pondérale des enfants de la naissance à 18 mois selon l'existence ou non d'une prématurité, d'un RCIU ou d'un FPN et en tenant compte des pratiques alimentaires et de la morbidité palustre. Notre étude s'est déroulée au sud du Bénin.

Les prévalences de FPN, de prématurité et de RCIU dans notre population d'étude étaient de 9,1%, 10,3% et 25,3% respectivement. La majorité des enfants nés avec un FPN (75%) avaient connu un retard de croissance intra utérin. Concernant la prématurité, seul le sexe de l'enfant était significativement associé, montrant un effet protecteur chez les garçons. A l'inverse, les garçons étaient plus à risque de RCIU que les filles. Les mères primipares et celles ayant un faible statut anthropométrique avaient significativement une plus grande probabilité de donner naissance à des enfants en FPN et ceci s'exprimait principalement par le mécanisme RCIU confirmant ainsi que dans les PED le RCIU est la cause majeure de FPN. L'analyse des facteurs de risque en utilisant le poids de naissance comme une variable quantitative a retrouvé des résultats similaires et a montré en plus un effet négatif indépendant de la petite taille de la mère (<155cm). Nous n'avons pas retrouvé d'effet de l'infection placentaire palustre ni de l'anémie maternelle.

Les enfants nés avec un FPN, ceux ayant vécu un RCIU et ceux issus de mère en déficit nutritionnel présentaient un retard de croissance linéaire. Nous avons aussi mis en évidence que le FPN et le faible statut anthropométrique de la mère avaient un lien significatif



avec la maigreur. La morbidité palustre n'était pas associée à l'évolution staturo-pondérale. Les bonnes pratiques alimentaires, objectivées par un bon score IYCF s'accompagnaient d'une corpulence correcte, alors qu'elles étaient associées de manière paradoxale à un retard de croissance linéaire. Enfin, dans notre cohorte, les garçons grandissaient moins bien que les filles. Le déficit nutritionnel maternel (faible statut anthropométrique ou petite taille) est impliqué dans la survenue du FPN mais est également responsable par un effet propre d'une mauvaise croissance staturo-pondérale. Nos résultats confirment bien l'existence d'un cycle intergénérationnel de la malnutrition qu'il est important de briser le plus tôt possible.

**Mots clés** : Faible poids de naissance-Prématurité-Retard de croissance intra utérin-Déficit nutritionnel de la mère-Cycle intergénérationnel de la malnutrition.

## SUMMARY

This PhD thesis was conducted in two parts. In the first cross-section, we investigated the risk factors for prematurity, IUGR and measured their implication in the risk for low birth weight and their effect on mean birth weight. In the second part, a cohort study, we analyzed by using two anthropometric indicators (HAZ and WHZ), the growth of children from birth to 18 months depending on prematurity, IUGR or LBW and taking into account the feeding practices and malaria morbidity. Our study was conducted in southern Benin.

The prevalence of LBW, preterm birth and IUGR in our study population were 9.1%, 10.3% and 25.3% respectively. The majority of children born with LBW (75%) had experienced intrauterine growth retardation. Concerning prematurity, only the sex of the child was significantly associated, showing a protective effect for boys. Conversely, boys were more at risk of IUGR than girls. Primiparous and those with low anthropometric status were significantly more likely to give birth to children with LBW and this was expressed mainly by IUGR mechanism confirming that in LMICs IUGR is the major cause of LBW. The analysis of risk factors using birth weight as a continuous variable found similar results and showed in addition an independent negative effect of short stature of the mother (<155cm). We did not find an effect neither of placental malaria infection nor maternal anemia.

Children born with LBW, IUGR and those born from mother with nutritional deficit showed linear growth retardation. We also demonstrated that LBW and maternal low anthropometric status were significantly correlated with leanness. Malaria morbidity was not associated with growth. Good feeding practices, objectified by a good score IYCF were accompanied by adequate corpulence while they were paradoxically associated with linear growth retardation. Finally, in our cohort, boys grew less well than girls. Maternal nutritional deficiency (low anthropometric status or short stature) is involved in the occurrence of LBW but also had a

direct negative impact on growth. Our results confirm the existence of an intergenerational cycle of malnutrition that needs to be break urgently.

**Keywords** : Low birth weight-Prematurity-Intra uterine growth restriction-Maternal nutritional deficiency-Intergenerational cycle of malnutrition.

# LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1** : Prévalence du FPN rapporté au nombre de naissances vivantes par continent (données année 2000).

**Tableau 2** : Prévalence du FPN par pays.

**Tableau 3** : Prévalence de la prématurité par pays et par continent.

**Tableau 4** : Relation entre longueur du col de l'utérus et risque de prématurité.

**Tableau 5** : Prévalence du RCIU par pays et par continent.

**Tableau 6** : Répartition du retard de croissance selon l'âge gestationnel sur le poids, la taille et le périmètre crânien.

**Tableau 7** : Résultats de quelques études.

**Tableau 8** : Répartition de la population de Tori-Bossito en 2002.

**Tableau 9** : Gain de poids au cours de la grossesse.

**Tableau 10** : Répartition du statut anthropométrique des mères selon l'âge.

**Tableau 11** : Caractéristiques de base des mères.

**Tableau 12** : Caractéristiques descriptives des nouveau-nés.

**Tableau 13** : Poids moyen de naissance et répartition du FPN en fonction du mécanisme.

**Tableau 14** : Etude des facteurs de risque de la prématurité-Analyse univariée.

**Tableau 15** : Etude des facteurs de risque de la prématurité-Analyse multivariée. Régression logistique.

**Tableau 16** : Etude des facteurs de risque de RCIU-Analyse univariée.

**Tableau 17** : Etude des facteurs de risque de RCIU-Analyse multivariée. Régression logistique.

**Tableau 18** : Facteurs de risque de FPN. Modèle 1 : sans prématurité et sans RCIU. Régression logistique.

**Tableau 19** : Facteurs de risque de FPN. Modèle 2 : avec prématurité seul. Régression logistique.

**Tableau 20** : Facteurs de risque de FPN. Modèle 3 : avec RCIU seul. Régression logistique.

**Tableau 21** : Facteurs de risque de FPN. Modèle 4 : avec prématurité et RCIU. Régression logistique.

**Tableau 22** : Récapitulatif des analyses des facteurs de risque de prématurité, RCIU et FPN (régression logistique).

**Tableau 23** : Impact sur le poids de naissance moyen. Modèle 1 bis : sans prématurité et sans RCIU. Régression linéaire.

**Tableau 24** : Impact sur le poids de naissance moyen. Modèle 2 : avec prématurité seul. Régression linéaire.

**Tableau 25** : Impact sur le poids de naissance moyen. Modèle 3 : avec RCIU seul. Régression linéaire.

**Tableau 26** : Impact sur le poids de naissance moyen. Modèle 4 : avec prématurité et avec RCIU. Régression linéaire.

**Tableau 27** : Récapitulatif des analyses sur le poids moyen de naissance.

**Tableau 28** : Z-scores moyen de la population d'étude versus population de référence.

**Tableau 29** : Facteurs associés à HAZ. Analyse univariée.

**Tableau 30** : Facteurs associés à HAZ de 0 à 18 mois. Modèle linéaire mixte à intercept et pente aléatoires. Analyse multivariée.

**Tableau 31** : Facteurs associés à WHZ. Analyse univariée.

**Tableau 32** : Facteurs associés à WHZ de 0 à 18 mois. Modèle linéaire mixte à intercept et pente aléatoires. Analyse multivariée.

# LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Répartition géographique de la prévalence du FPN à travers le monde.

**Figure 2** : Répartition du FPN dans les pays en développement.

**Figure 3** : Disparité géographique de la prévalence de FPN.

**Figure 4** : répartition géographique de la prévalence de la prématurité.

**Figure 5** : Gestogramme.

**Figure 6** : Technique de mesure de la hauteur utérine.

**Figure 7** : Prématurité et IMC avant grossesse.

**Figure 8** : Répartition géographique de la prévalence du RCIU.

**Figure 9** : Echantillonnage de la population d'étude.

**Figure 10** : Distribution de l'âge gestationnel.

**Figure 11** : Nombre d'accès palustres mensuel de la naissance à 18 mois.

**Figure 12** : Taux d'allaitement maternel de 0 à 5 mois.

**Figure 13** : Evolution des pratiques alimentaires de 6 à 18 mois.

**Figure 14** : Evolution mensuelle du taux de malnutrition aigue.

**Figure 15** : Evolution mensuelle du taux de malnutrition chronique.

**Figure 16** : Courbes d'évolution de HAZ et WHZ selon l'existence ou non d'un FPN.

**Figure 17** : Courbes d'évolution de HAZ et WHZ selon l'existence ou non d'une prématurité.

**Figure 18** : Courbes d'évolution de HAZ et WHZ selon l'existence ou non d'un RCIU.

**Figure 19** : Courbes d'évolution de HAZ et WHZ selon l'existence ou non d'une infection placentaire palustre.

## **LISTE DES CARTES ET PHOTOS**

**Photo 1** : Exemple dans une maternité africaine.

**Photo 2** : Nouveau-né RCIU versus nouveau-né normal.

**Carte 1** : Carte des huit communes du département de l'Atlantique.

**Carte 2** : Les neuf villages d'étude et les trois dispensaires du projet TORI.



## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1** : Méthode de Ballard. Critères de maturité neuromusculaire et physique.

**Annexe 2** : Tableau de correspondance entre le score de Ballard étendu et l'âge gestationnel.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	4
RESUME.....	7
SUMMARY .....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES CARTES ET PHOTOS.....	15
LISTE DES ANNEXES.....	16
TABLE DES MATIERES .....	17
INTRODUCTION.....	21
GENERALITES.....	24
I- FAIBLE POIDS DE NAISSANCE.....	26
1.1 Définition, classification.....	26
1.2 Situation du Faible Poids de Naissance dans le monde.....	28
1.3 Mécanismes .....	34
II- PREMATURITE.....	35
2.1 Définition et classification.....	35
2.2 Situation de la prématurité dans le monde.....	36
2.3 Age gestationnel .....	40
2.3.1 Définition .....	40
2.3.2 Mesure de l'âge gestationnel.....	40
2.4 Causes de prématurité.....	45
2.4.1 Causes générales .....	45
2.4.2 Causes gynéco-obstétricales.....	49
III- RETARD DE CROISSANCE INTRA UTERIN (RCIU).....	55
3.1 Définition et classification.....	55
3.2 Situation du RCIU dans le monde.....	58
3.3 Mesure du RCIU et problèmes posés par les courbes de références .....	62
3.4 Causes du RCIU .....	65
3.4.1 Les causes d'origine maternelle .....	65
3.4.2 Les causes placentaires.....	75
3.4.3 Les causes fœtales .....	76
IV- CONSEQUENCES DU FPN .....	78
4.1 Conséquences du faible poids de naissance sur la morbidité .....	78
4.1.1 Conséquences du FPN dû à une prématurité sur la morbidité .....	78
4.1.2 Conséquences du FPN dû à un RCIU sur la morbidité.....	79

4.2	Conséquences du faible poids de naissance sur la mortalité .....	81
4.2.1	Conséquences du FPN dû à une prématurité sur la mortalité .....	81
4.2.2	Conséquences du FPN dû à un RCIU sur la mortalité .....	83
4.3	Conséquences du faible poids de naissance sur la croissance .....	84
4.3.1	Conséquences du FPN dû à la prématurité sur la croissance .....	87
4.3.2	Conséquences du FPN dû à un RCIU sur la croissance .....	91
	PROBLEMATIQUE .....	94
	MATERIEL ET METHODES .....	97
I.	Contexte générale de l'étude .....	97
II.	Généralités sur le Bénin .....	98
2.1	<i>Indicateurs socio-économiques</i> .....	98
2.2	<i>Indicateurs de mortalité materno-infantile</i> .....	98
III.	Zone d'étude.....	98
IV.	Population d'étude.....	102
4.1	<i>Critères d'inclusion</i> .....	102
4.2	<i>Critères d'exclusion</i> .....	103
V.	Recueil des données .....	103
5.1	Recueil des données à l'accouchement .....	103
5.1.1	<i>Chez la femme</i> .....	103
5.1.2	<i>Chez le nouveau-né</i> .....	104
5.2	Recueil de données au cours du suivi des enfants .....	105
5.2.1	Mesures anthropométriques .....	105
5.2.2	Suivi et données nutritionnels .....	106
5.2.3	Morbidité palustre .....	106
VI.	Codage des variables et définition de certaines variables complexes.....	107
6.1	Synthèse du recueil global de données sur l'ensemble du projet TORI.....	113
VII.	Stratégie générale d'analyse et méthodes statistiques.....	114
7.1	1 <sup>ère</sup> partie : recherche des facteurs de risque de survenue du FPN et implication des facteurs de risque de prématurité et de RCIU dans ce risque.....	114
7.2	2 <sup>ème</sup> partie : analyse de l'évolution staturo-pondérale des enfants de 0 à 18 mois	115
7.3	Logiciels d'analyse .....	118
VIII.	Ethique.....	118
	RESULTATS .....	119
I-	Constitution de l'échantillon d'étude .....	119
II-	Description de la population des mères.....	121
III-	Description de la population des nouveau-nés .....	124
IV-	Résultats de la 1 <sup>ère</sup> partie : recherche des facteurs de risque de prématurité et de RCIU et implication de ces facteurs dans la survenue du FPN .....	126

4.1	Etude des facteurs de risque de prématurité .....	126
4.2	Etude des facteurs de risque de RCIU .....	129
4.3	Implication des facteurs de risque de prématurité et de RCIU sur le risque de survenue du FPN .....	133
4.3.1	Analyse sans prématurité et sans RCIU (modèle 1).....	134
4.3.2	Analyse avec introduction de la prématurité seule dans le modèle 1 (→ modèle 2) .....	135
4.3.3	Analyse avec introduction du RCIU seul dans le modèle 1 (→ Modèle 3) .....	136
4.3.4	Analyse avec introduction simultanée de la prématurité et du RCIU dans le modèle 1 (→ modèle 4).....	137
4.4	Impact sur le poids de naissance moyen des facteurs de risque de prématurité et RCIU .....	140
4.4.1	Analyse sans prématurité ni RCIU (modèle 1 bis).....	140
4.4.2	Analyse avec introduction de la prématurité seule dans le modèle 1 bis (→ modèle 2 bis) .....	141
4.4.3	Analyse avec introduction du RCIU seul dans le modèle 1 bis (→ modèle 3 bis) .....	142
4.4.4	Analyse avec introduction simultanée de la prématurité et du RCIU dans le modèle 1 bis (→ modèle 4 bis) .....	143
V-	Résultats de la 2ème partie : Analyse de l'évolution staturo-pondérale de 0 à 18 mois.	146
5.1	Description de l'évolution staturo-pondérale et des éléments de suivi .....	146
5.1.1	Morbidité palustre durant le suivi. ....	146
5.1.2	Description des pratiques alimentaires durant le suivi.....	147
5.1.3	Comparaison des indices de croissance de notre population à ceux de la population de référence .....	149
5.1.4	Taux de malnutrition aigue dans notre population. ....	150
5.1.5	Taux de malnutrition chronique dans notre population .....	151
5.1.6	Evolution des indicateurs de croissance des enfants selon l'existence d'un FPN .....	152
5.1.7	Evolution des indicateurs de croissance des enfants selon l'existence d'une prématurité .....	153
5.1.8	Evolution des indicateurs de croissance des enfants selon l'existence d'un RCIU. ....	154
5.1.9	Evolution des indicateurs de croissance des enfants selon l'existence d'une infection placentaire palustre.....	155
5.2	Analyse de l'évolution de HAZ de 0 à 18 mois .....	156
5.2.1	Facteurs associés à l'évolution de HAZ : exploration de l'effet apparemment paradoxal des données nutritionnelles.....	159
5.3	Analyse de l'évolution de WHZ de 0 à 18 mois.....	159
5.3.1	Etude des interactions potentielles. ....	162

VI- Article 1 .....	164
VII- Article 2 .....	171
DISCUSSION .....	180
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	208
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	211
ANNEXES .....	225

# INTRODUCTION

Le Faible Poids de Naissance (FPN), défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme toute naissance d'enfant vivant de poids inférieur à 2500 g est un indicateur clé de la santé de du nouveau-né. De nos jours, grâce aux progrès médicaux et technologiques, la prise en charge et le devenir des enfants nés avec un FPN ont été considérablement améliorés. Toutefois, force est de constater que cette amélioration s'est essentiellement produite dans les pays industrialisés alors que dans les pays en développement (PED) le FPN demeure un très important problème de santé publique. Surtout en Asie du sud où on observe les prévalences de FPN les plus élevées au monde.

Les conséquences du FPN sont très largement étayées et de nombreuses études ont montré une forte association entre FPN, morbidité et mortalité néonatales et périnatales. Des troubles de la croissance et des troubles du développement psychomoteur et cognitif ont aussi été décrits chez les enfants nés avec un FPN. A plus long terme, le FPN, surtout quand il est dû à une restriction de la croissance fœtale, peut également avoir des conséquences sur la santé des adultes.

Au cours de la grossesse, l'évolution du poids fœtal dépend physiologiquement de la durée de gestation et de la vitesse de croissance fœtale. La naissance d'un enfant de poids « normal » dépend donc exclusivement de ces deux paramètres. La durée de gestation quantifie la période de développement entre la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde et l'accouchement. Elle s'exprime classiquement en semaines d'aménorrhée et la prématurité se définit comme une durée de gestation inférieure à 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou 259 jours. La croissance fœtale se définit quant à elle par l'évolution physiologique en poids et en taille du fœtus au cours de la grossesse. Un retard de croissance intra utérin (RCIU) est une

anomalie dynamique de la croissance fœtale qui est définie par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile d'une courbe de référence du poids pour l'âge gestationnel. Il est cependant important de noter que des enfants prématurés ou ayant souffert d'un retard de croissance intra utérin peuvent naître avec un poids supérieur à 2500 grammes. Ils ne seront donc pas classés comme FPN bien qu'ayant vécu *in utero* un ou des épisodes probablement traumatisants.

Le FPN dépend donc principalement des 2 mécanismes que sont la prématurité et le retard de croissance intra utérin, et la plupart des facteurs de risque de FPN le sont car ils engendrent l'un et/ou l'autre de ces deux mécanismes. Alors que dans les pays industrialisés c'est la prématurité qui est le mécanisme le plus fréquent de FPN, dans les pays en développement, la majorité des FPN est due au RCIU. Seule une connaissance précise des facteurs de risque des deux mécanismes évoqués permettra d'imaginer, puis de mettre en place, une politique de prévention efficace.

Si le FPN peut être considéré comme un indicateur majeur de morbidité et de mortalité périnatales, certaines études ont montré des associations entre RCIU (ou prématurité) et troubles de croissance ou encore risque accru de morbidité et de mortalité sans que l'existence d'un FPN n'ait pas été prise en compte de manière explicite dans les analyses (Gibson, Carney et al. 2006; Ngoc, Merialdi et al. 2006). Cela soulève donc la question de l'effet direct de la prématurité et du RCIU sur la santé de l'enfant, indépendamment de l'existence d'un FPN. De surcroît, dans la mesure où des enfants prématurés, ou ayant connu un RCIU, peuvent naître avec un poids supérieur à 2500 grammes et donc défini comme normal, il nous semble tout à fait pertinent de s'interroger sur l'effet direct de la prématurité ou du RCIU sur le devenir du jeune enfant, notamment en terme de croissance staturo-pondérale.

Il ressort de ce qui précède que le FPN est un problème complexe ayant des conséquences importantes en terme de santé publique, puisqu'il impacte directement sur la

mortalité infantile. La mortalité infantile reste très élevée et très préoccupante dans les pays en développement et il est donc tout à fait justifié de poursuivre les investigations sur cet indicateur clé qu'est le poids de naissance. Au sein même des pays en développement, le faible poids de naissance s'observe de façon différente notamment avec des prévalences assez disparates entre l'Afrique et l'Asie mais également au sein même d'un pays. Au Bénin, pays d'Afrique de l'ouest, les études sur le FPN sont anciennes et à notre connaissance, aucune n'a tenté la prise en compte de cette problématique de façon globale. C'est l'objectif général cette thèse.

Ce travail de thèse a pour premier objectif de rechercher les facteurs de risque de prématurité et de RCIU, et de mesurer l'impact de ces facteurs de risque sur la probabilité de survenue du FPN. Un second objectif est d'analyser l'effet de la prématurité, du RCIU et du FPN sur l'évolution staturo-pondérale d'enfants de la naissance à 18 mois.

Les données sur lesquelles porte ce travail sont issues d'un programme de recherche conduit par l'UMR 216 « Mère et enfant face aux infections tropicales » de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD). Ce programme dirigé par le Dr André Garcia s'est déroulé dans la zone de Tori Bossito au Sud Bénin et sera appelé, dans la suite de ce document, « projet Tori ».

En plus de cette introduction, cette thèse se décline en 4 parties. Dans la première partie, je présenterai une large revue de la littérature sur le FPN, la prématurité et le RCIU. A l'issue de cette partie je poserai la problématique de ce travail. La deuxième partie présentera de façon détaillée le projet Tori avec son contexte scientifique et son protocole. La stratégie d'analyse et les outils statistiques employés seront également abordés. Ensuite dans la troisième partie je présenterai les résultats de mes différentes analyses ; résultats que je commenterai et discuterai dans la quatrième partie.



# GENERALITES

Le faible poids de naissance est la résultante de deux processus pouvant intervenir au cours de la grossesse : (1) une durée de gestation insuffisante (prématurité) et (2) une anomalie de la croissance du fœtus (retard de croissance *in utero*, RCIU).

Lutter contre le FPN nécessite donc une compréhension de ces processus et une bonne connaissance des causes qui peuvent les induire. Ceci est d'autant plus vrai que même s'il existe des éléments communs, les facteurs de risque et les conséquences peuvent être différents en fonction du mécanisme inducteur du FPN (prématurité ou RCIU). Ces causes sont multiples, pouvant être rattachées à la femme enceinte, au fœtus lui-même ou au placenta. En outre, nous l'avons cité précédemment, des enfants nés avant terme ou ayant vécu une période de RCIU peuvent naître avec un poids supérieur à 2500 grammes et donc être considérés de poids normal.

Ainsi, aborder le problème du FPN sans tenir compte de ces 2 mécanismes ne nous semble pas pertinent dans la mesure où la prévention de l'un et l'autre des mécanismes diffère. De la même manière s'intéresser au RCIU ou à la prématurité avec comme unique point d'appel le FPN pose également un problème du fait de l'existence de ces enfants prématurés ou ayant vécu un retard de croissance mais de poids de naissance « normal ».

Afin de tenir compte de cette complexité dans la partie Généralités nous avons fait le choix du plan suivant.

Nous présenterons le FPN en termes de définition, classification, prévalence et mécanismes. Pour chacun de ces mécanismes nous présenterons également les définitions, les prévalences et les principales causes ainsi que les points spécifiques d'intérêt que sont les méthodes de mesure, les seuils ou les références utilisés pour chacune de ces définitions. Ensuite nous nous intéresserons aux conséquences du FPN sur la santé des enfants. Elles

peuvent concerner la morbidité, la mortalité et la croissance staturo-pondérale qui s'évalue sur la base d'indices anthropométriques qui seront décrits.

# I- FAIBLE POIDS DE NAISSANCE

## 1.1 Définition, classification

L'OMS définit le faible poids de naissance comme toute naissance d'enfant vivant de poids inférieur à 2500 grammes (WHO 1961). Cette limite a été proposée par un médecin finlandais, le docteur Arvo Ylppö, dans les années 1920 et adoptée par l'OMS en 1948.

Le poids de naissance est la première mesure de poids réalisée chez le nouveau-né juste après l'accouchement et, dans les pays en développement, il est un des rares indicateurs disponibles pour évaluer l'état de santé du nouveau-né. C'est une mesure anthropométrique simple et probablement une des plus largement répandues à travers le monde, qui permet d'apprécier la bonne santé et la maturité physique acquise par le nouveau-né.

En fonction du poids à la naissance, les nouveau-nés sont classés en 5 catégories. La classification que nous présentons ici a été proposée sur la base de travaux réalisés aux USA (Sherry, Mei et al. 2003):

- ✚ Les « extrêmes petits poids de naissance » qui pèsent moins de 1.000 grammes
- ✚ Les « très petits poids de naissance » qui pèsent entre 1.000 et 1.500 grammes
- ✚ Les « petits poids de naissance » qui pèsent entre 1.500 et 2.500 grammes
- ✚ Les « poids de naissance normaux » qui pèsent entre 2.500 et 4.000 grammes
- ✚ Les « grands poids de naissance » qui pèsent plus de 4.000 grammes.

La santé du nouveau-né et de l'enfant étant directement liée à son poids de naissance, il est évident que les risques de mortalité et de morbidité diffèrent selon l'appartenance à l'une ou l'autre de ces catégories.

Cette classification repose sur des limites dont la valeur et la pertinence peuvent être discutées. Pour ce qui concerne notre problématique nous nous attarderons sur le seuil de 2500 grammes.

A l'origine, le seuil de 2500 g a été proposé pour caractériser les nouveau-nés fragiles. Dans les années 1930, certaines équipes ont observé des différences significatives de l'effet de la « race » et du sexe sur la durée de la grossesse et sur le poids de naissance (Durham 1939; Anderson 1943). Dès cet instant le seuil unique de 2500 g a été remis en cause et il a été proposé des standards distincts selon les populations. A partir de cette période, l'utilisation de 2500 g comme seuil universel a été discuté de nombreuses fois (Brown 1945; Davies, Senior et al. 1982) et, en 1980, il fut proposé l'utilisation de seuils spécifiques issus de la distribution des poids de naissance dans chaque population comme alternative au seuil de 2500 g (Rooth 1980). Cet avis est partagé par Wilcox en 1990 (Wilcox and Russell 1990), mais celui-ci relance le débat en 2001 en formulant une hypothèse originale. Selon cette hypothèse le poids de naissance en lui même ne serait pas le seul responsable de l'excès de mortalité et de morbidité observé mais c'est l'appartenance à la partie résiduelle d'une distribution normale de poids de naissance qui identifie les individus fragiles (Wilcox 2001). La limite de cette distribution résiduelle peut évidemment être différente de 2.500 g.

Les réflexions sur l'universalité de cette limite tiennent leur justification du fait des grandes disparités existant entre les pays et les populations. Parmi les effecteurs de cette variabilité nous pouvons citer le niveau socioéconomique, la richesse nationale, l'accès aux soins et la qualité des services de santé, le niveau de scolarisation, l'état nutritionnel ... et bien d'autres encore. Ces différentes caractéristiques, ajoutées aux facteurs génétiques expliquent les différences qu'on peut observer par exemple sur la trajectoire de croissance d'enfants issus de populations, de pays et de continents divers, même si l'impact sur la

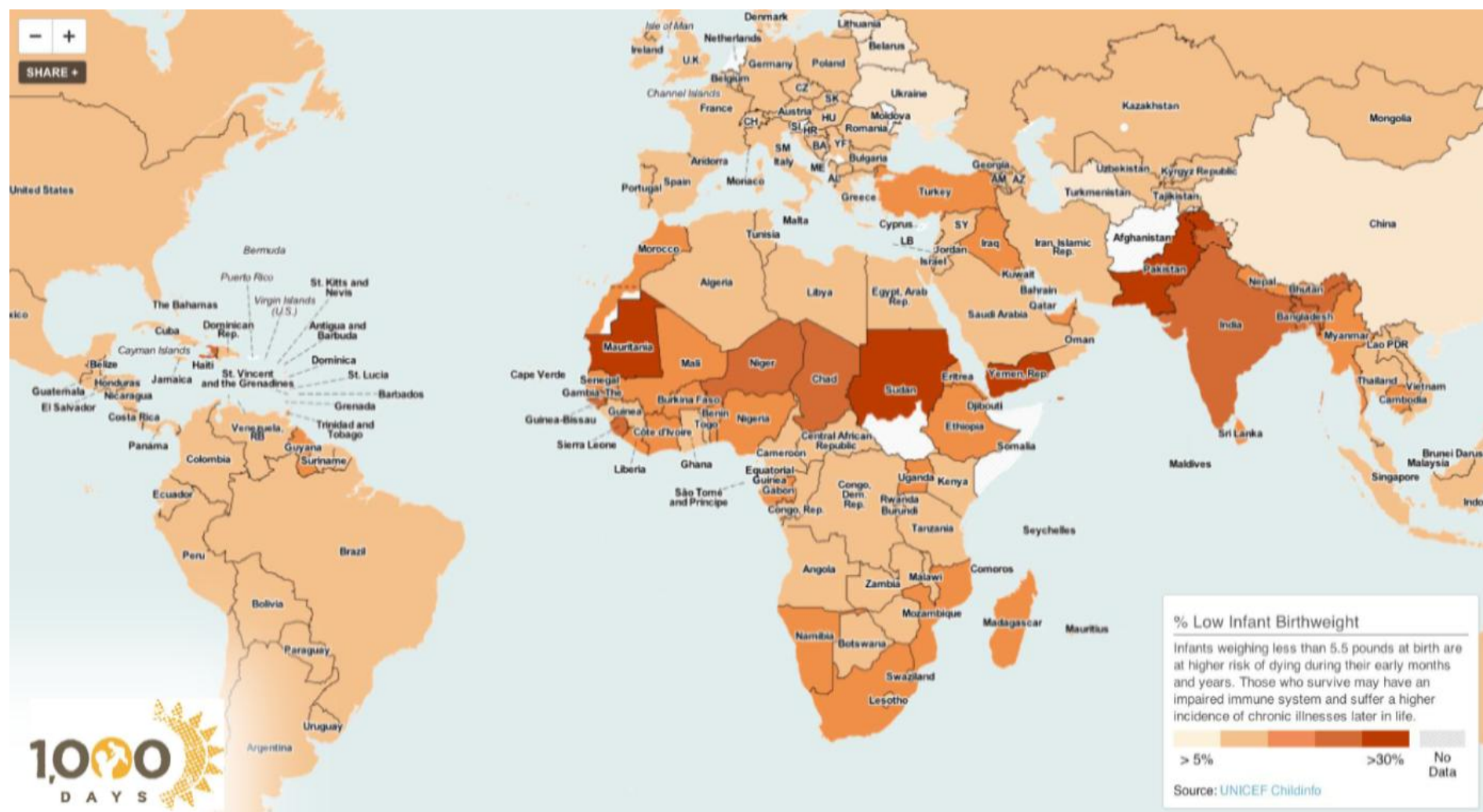
croissance intra utérine est moins fort que sur la croissance post-natale. Devant de telles disparités, est-il vraiment pertinent d'avoir un même seuil applicable à tous et partout ? Si cette question se posera à plusieurs reprises dans ce mémoire, dans la suite de nos travaux nous avons appliqué la limite de 2500 g toujours préconisée par l'OMS pour définir le FPN.

## **1.2 Situation du Faible Poids de Naissance dans le monde.**

L'OMS et l'UNICEF (UNICEF 2004) ont recensé entre 1997 et 2001 l'ensemble des naissances dans le monde en se basant sur des données et des registres nationaux. Selon ce rapport, sur les 130 millions d'enfants qui naissent chaque année dans le monde, 20 millions naissent avec un FPN représentant une prévalence globale de 15,5%.

Géographiquement cette prévalence se répartit avec un grand déséquilibre.

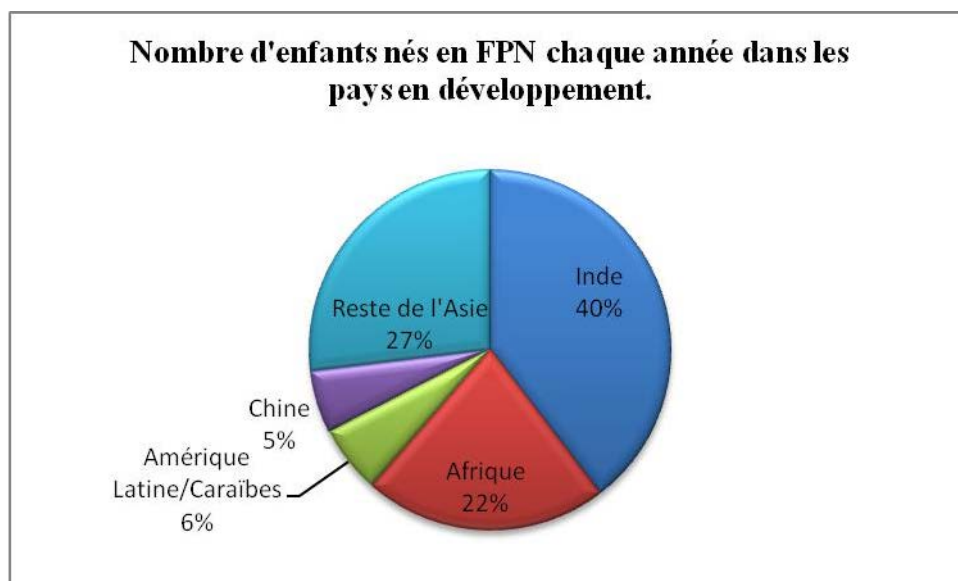
**Figure 1** : Répartition géographique de la prévalence du FPN à travers le monde.



Source : [www.thousanddays.org](http://www.thousanddays.org)

En effet, sur ces 20 millions d'enfants nés avec un FPN, 95,6% surviennent dans les pays en développement, aboutissant à une grande disparité de prévalence entre les pays développés (7%) et les pays en développement (16,5%) (UNICEF 2004). Les continents les plus touchés sont l'Asie et l'Afrique avec respectivement 72% et 22% de l'ensemble des enfants nés avec un FPN.

**Figure 2** : Répartition du FPN dans les pays en développement.



Source UNICEF/WHO 2004.

Rapportée au nombre total de naissances, la prévalence moyenne de FPN est de 18,3% en Asie et 14,3% en Afrique. Sur le continent africain, les zones où les prévalences sont les plus élevées sont l'Afrique de l'ouest avec 15,4% et l'Afrique du nord avec 15,3%. Dans ce rapport de l'UNICEF, le taux d'enfants nés avec un faible poids de naissance était de 16% au Bénin, estimation faite sur des données de 2001.

**Tableau 1** : Prévalence du FPN rapporté au nombre de naissances vivantes par continent (données année 2000).

REGIONS	Prévalence du FPN en %	Nombre d'enfants en FPN (1.000)
AFRIQUE	14,3	4320
<b>Afrique de l'est</b>	13,5	1440
<b>Afrique centrale</b>	12,3	545
<b>Afrique du nord</b>	15,3	701
<b>Sud de l'Afrique</b>	14,6	181
<b>Afrique de l'ouest</b>	15,4	1454
ASIE	18,3	14195
<b>Asie de l'est</b>	5,9	1203
<b>Asie du centre sud</b>	27,1	10819
<b>Asie du sud est</b>	11,6	1360
<b>Asie de l'ouest</b>	15,4	813
EUROPE	6,4	460
<b>Europe de l'est</b>	6,4	174
<b>Europe du nord</b>	6,5	70
<b>Europe du sud</b>	5,9	85
<b>Europe de l'ouest</b>	6,7	131
Amérique latine et caraïbes	10,0	1171
<b>Caraïbes</b>	13,7	103
<b>Amérique centrale</b>	10,1	347
<b>Amérique du sud</b>	9,6	721
AMERIQUE DU NORD	7,7	343
OCEANIE	10,5	27
<b>Australie/Nouvelle</b>	6,5	20
<b>Zélande</b>		
<b>Polynésie</b>	3,8	1

Source : UNICEF, WHO. *Low birthweight: country, regional and global estimates*. New York 2004.

Ces chiffres sont certainement mal estimés et la prévalence du FPN mal évaluée puisque dans beaucoup de PED, il existe encore un grand nombre de naissances à domicile qui échappent aux statistiques nationales et même quand ces naissances sont recensées, le poids de naissance n'est pas toujours connu, générant ainsi des données manquantes considérables. Cette question de santé publique a donc certainement une ampleur et un impact plus importants que ce qui est décrit actuellement.

Récemment, en 2013, une étude s'est intéressée aux prévalences de FPN en Afrique, en Asie et en Amérique Latine. Les auteurs (Katz, Lee et al. 2013), à travers une revue de



littérature, ont recueilli des données entre 1982 et 2010 à partir de 20 études de cohorte et portant sur 2.015.019 naissances vivantes. Certains résultats de cette étude sont repris ci-dessous (Tableau 2) et illustrés par la figure 3.

### **Sur le continent africain.**

Les données étaient disponibles pour le Burkina Faso, l'Afrique du Sud, la Tanzanie, l'Ouganda et le Zimbabwe.

En zone rurale au Burkina Faso, la prévalence du FPN est restée stable entre 2004 et 2006 se situant entre 17% et 16%. En Tanzanie cette même relative stabilité est constatée puisque la prévalence est passée de 10% en 1998 à 11% en 2008. L'Ouganda pour sa part semblait être dans une situation moins sévère en 2005 avec une prévalence de 7%, toujours en zone rurale.

Concernant l'Afrique Australe et les zones urbaines, des différences existent également puisqu'en Afrique du Sud cette prévalence était de 8% en 2004 alors qu'elle atteignait, 7 ans plus tôt en 1997, 14% au Zimbabwe.

### **En Amérique latine.**

En Amérique du Sud la situation semble assez comparable à celle qui prévaut en Afrique. Ainsi, au Chili en 2000 il y avait 6% de FPN, tandis qu'au Brésil en 2004 la prévalence de FPN était de 11%.

### **En Asie.**

Ces résultats confirment que la situation la plus grave se situe en Asie. Au Bangladesh en 2005, la prévalence de FPN était de 30%, alors qu'elle atteignait 33% en Inde en 2000. Au Népal, les auteurs notaient une certaine amélioration puisque cette prévalence est passée de 39% en 1999 à 30% en 2004. Deux pays semblaient un peu moins touchés, le Pakistan, 19% en 2003 et la Thaïlande avec 8% de FPN en 2001.

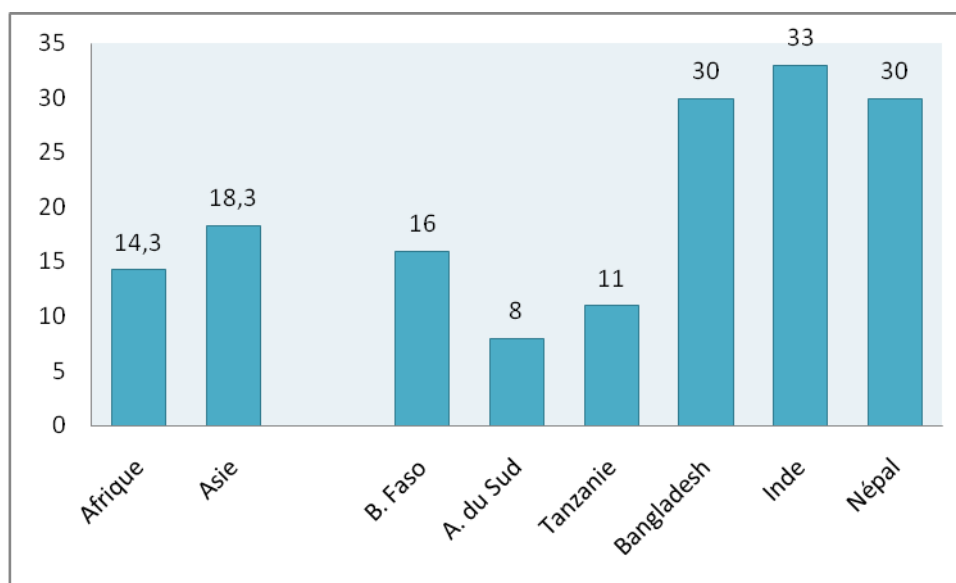
**Tableau 2** : Prévalence du FPN par pays.

Pays	Année de l'étude	Effectif de la cohorte	% de FPN
<b>AFRIQUE SUB-SAHARIENNE</b>			
Burkina Faso	2006	1316	16%
Afrique du Sud	2004	8113	8%
Tanzanie	2008	915	11%
Ouganda	2005	1561	7%
Zimbabwe	1997	14110	14%
<b>AMERIQUE LATINE</b>			
Brésil	2004	4287	11%
Chili	2000	1901611	6%
<b>ASIE</b>			
Bangladesh	2005	10585	30%
Inde	2000	13294	33%
Népal	2004	23662	30%
Pakistan	2003	1548	19%
Thaïlande	2001	4245	8%

Source : Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. (Katz, Lee et al. 2013).

Cette disparité s'observe plus nettement sur la figure ci-après.

**Figure 3** : Disparité géographique de la prévalence de FPN.



Source : Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. (Katz, Lee et al. 2013).

### 1.3 Mécanismes

Comme nous l'avons exposé précédemment, deux mécanismes principaux peuvent conduire à la naissance d'enfants de faible poids de naissance : la prématurité et le RCIU. Ces 2 mécanismes peuvent parfois être associés. L'identification du mécanisme qui est à l'origine du FPN est importante dans la prise en charge du nouveau-né puisque les conséquences sur la morbidité, la mortalité et l'évolution staturo-pondérale peuvent être différentes. Dans les pays industrialisés, la majorité des FPN est due à des naissances prématurées alors que dans les pays en développement, le RCIU est incriminé dans la majorité des cas. En 1982, Villar et Belizan ont analysé des données issues de 11 pays développés et 25 pays en développement. Ils ont montré que dans les pays en développement la prévalence de RCIU était fortement corrélée au nombre total de FPN ( $p < 0,001$ ) mais pas la prématurité. La tendance exactement opposée était observée dans les pays développés (Villar and Belizan 1982). D'autres études faites sur les déterminants et les caractéristiques du FPN par continent ont abouti à la même conclusion, confirmant ainsi les résultats précédents (Valero De Bernabe, Soriano et al. 2004). Il est donc utile d'identifier le mécanisme sous jacent chaque fois qu'on est en présence d'un nouveau-né de petit poids de naissance. Pour chacun de ces mécanismes, nous présenterons, dans les pages suivantes, les définitions et classifications ainsi que la prévalence et ses variabilités. Nous aborderons également certains points particulièrement importants pour chacun d'entre eux, comme les méthodes de mesure et les références utilisées pour les définir. Enfin les causes de chacun de ces mécanismes seront présentées. Elles correspondent aux causes de faible poids de naissance.

Nous reviendrons pour finir ce chapitre sur le faible poids de naissance en présentant ses conséquences sur la santé des enfants en termes de mortalité, morbidité et croissance staturo-pondérale.

## **II-       PREMATURITE**

### **2.1   Définition et classification**

La prématurité est définie par une naissance d'âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA) ou 259 jours. Cette durée est calculée à partir du premier jour des dernières règles (WHO 1977).

Elle est classée en 3 sous-groupes, en fonction de l'âge gestationnel (Beck, Wojdyla et al. 2010):

- Les nouveau-nés prématurés modérés : âge gestationnel compris entre 32 et 36 SA
- Les nouveau-nés grands prématurés : âge gestationnel compris entre 28 et 31 SA
- Les nouveau-nés très grand prématurés : âge gestationnel inférieur à 28 SA

Il existe une autre classification de la prématurité, faite également en fonction de l'âge gestationnel (Goldenberg, Culhane et al. 2008) :

- Les nouveau-nés presque à terme : âge gestationnel compris entre 34 et 36 SA. Cette catégorie regroupe environ 60 à 70% des prématurés.
- La prématurité modérée : âge gestationnel compris entre 32 et 33 SA, compte environ 20% des prématurés.
- La prématurité sévère : il s'agit des 15% de nouveau-nés entre 28 et 31 SA.
- L'extrême prématurité : ce sont les naissances avant 28 SA. Représente 5% des prématurés. (Haas 2006; Pennell, Jacobsson et al. 2007)

Ces deux classifications sont utilisées selon les pays et selon les études. De notre point de vue, l'intérêt de cette deuxième classification est d'identifier des nouveau-nés qui sont à la limite du seuil de définition de la prématurité et représentent environ 60% des prématurés.

La prématurité peut être le résultat de 3 processus (Goldenberg, Culhane et al. 2008) :

- L'accouchement induit. C'est une décision médicale thérapeutique sur la base d'indications maternelles ou fœtales. Cet accouchement est induit par déclenchement médical du travail suivi ou non par une césarienne. Dans les pays du Nord, environ 30 à 35% des naissances prématurées le sont sur décision médicale.
- L'accouchement spontané. C'est un déclenchement spontané du travail avec membranes intactes. Il représente 40 à 45% des accouchements prématurés.
- La rupture prématurée des membranes. Elles surviennent dans 25 à 30% des cas.

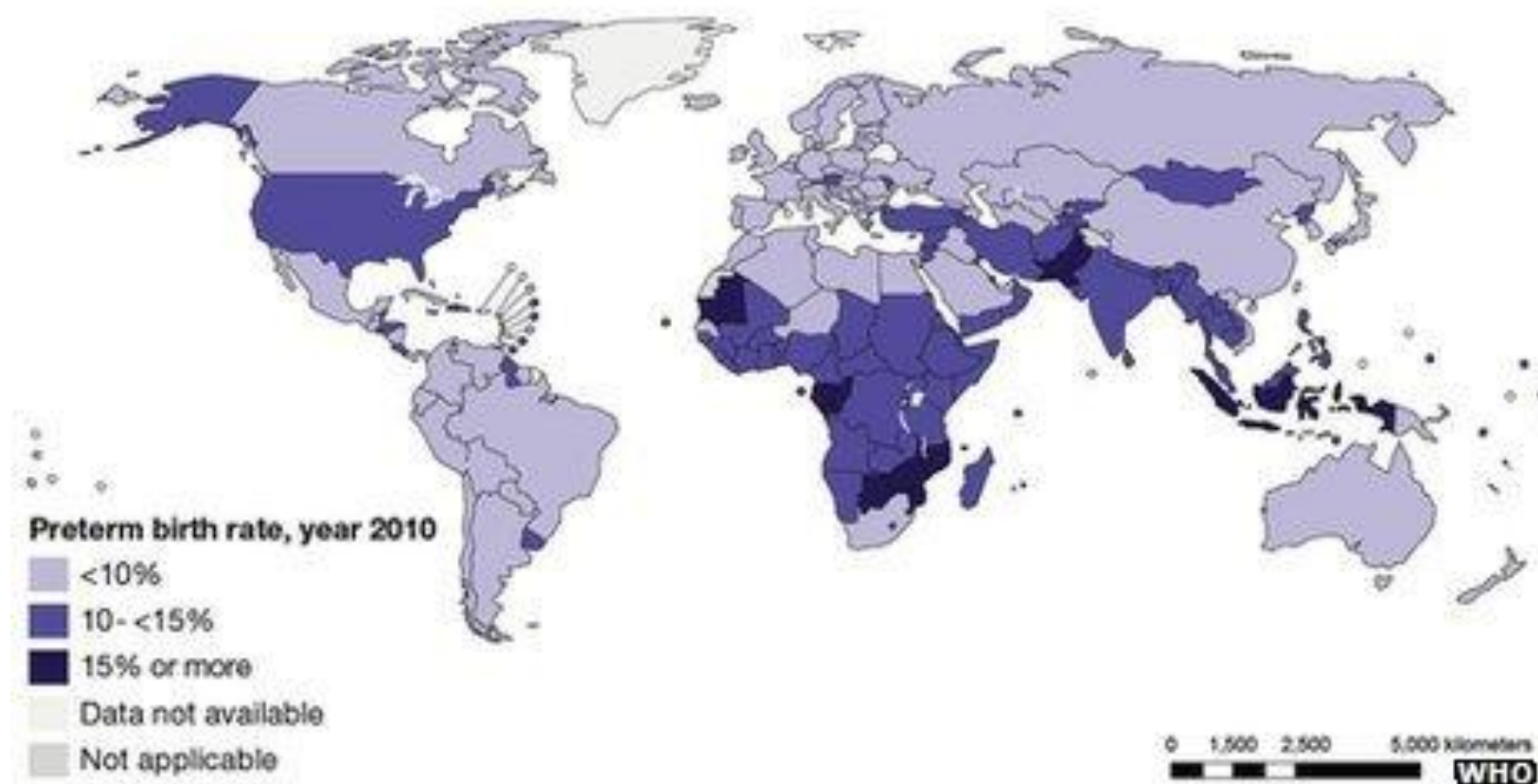
## **2.2 Situation de la prématurité dans le monde.**

Beck et al ont conduit, pour l'OMS, une revue systématique sur la prématurité durant la période 1997-2007 (Beck, Wojdyla et al. 2010). D'après cette étude, au cours de l'année 2005, les auteurs ont recensé 115,3 millions de naissances parmi lesquelles 12,9 millions de naissances prématurées donnant ainsi une prévalence mondiale de 9,6% pour la prématurité. La grande majorité de ces nouveau-nés prématurés (10,9 millions) était retrouvée en Afrique et en Asie, soit environ 85%.

Concernant les autres régions du monde, 0,5 million de prématurés étaient recensés en Europe et en Amérique du nord respectivement. Près du double était décompté en Amérique latine et dans les Caraïbes, soit environ 0,9 million.

La carte ci-dessous illustre la répartition inégale des taux de prématurité dans le monde.

**Figure 4** : Répartition géographique de la prévalence de la prématurité.



Source: *The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity.* (Beck, Wojdyla et al. 2010).

En Afrique le taux de prématurité connaît également une variabilité géographique importante puisqu'il variait de 14,3% en Afrique de l'Est à 8,7% en Afrique du Nord. En Afrique de l'Ouest, région où s'est déroulé le présent projet de recherche, la prévalence était de 10,1% (Beck, Wojdyla et al. 2010).

En 2010, Blencowe et al ont noté une augmentation de la prévalence de la prématurité en recensant au total 14,9 millions de naissances prématurées au cours de cette année. Cette étude s'est basée sur l'analyse globale des données de registres nationaux de naissances de 184 pays. La prévalence mondiale était de 11,1% variant très largement de 5% en Europe du nord à 18 % au Malawi en Afrique. En Afrique justement, la prévalence notée était de 12,3%. Ces auteurs pointent également l'Asie du sud et l'Afrique sub-saharienne comme les zones les plus touchées (60% de l'ensemble des naissances prématurées) (Blencowe, Cousens et al. 2012).

Si l'on reprend l'étude plus récente (2013) de Katz et al précédemment citée portant sur les données de 1982 à 2010, provenant de plusieurs pays de continents différents, la prévalence de la prématurité semble fluctuer entre, et au sein, des continents.

### **En Afrique**

Sur le continent africain la situation est assez disparate et des zones de fortes prévalences coexistent avec des zones moins exposées. En zone rurale au Burkina Faso, la prévalence de la prématurité est passée de 16% à 18% entre 2004 et 2006. En 2008 en Tanzanie elle était de 5% alors qu'elle atteignait 6% en Ouganda en 2005, en zone rurale. En milieu urbain sud africain, il y avait 4% de prématurité en 2004.

### **En Amérique Latine**

La situation au Brésil semble préoccupante puisque la prévalence de la prématurité a connu une forte progression, passant de 6% en 1982 à 16% en 2004. Ceci contraste avec le taux assez bas relevé au Chili, 7% en 2000.

## En Asie

La situation en milieu rural semble plus sévère puisqu'au Népal le taux de prématurité est passé de 22% à 18% entre 1999 et 2004. Toutefois au cours de cette étude, le plus fort taux était noté au Pakistan, 28%, alors que les prévalences observées en Inde en 2000 (14%) et au Bangladesh en 2005 (19%) étaient relativement proches et plus basses. Le plus faible taux a été retrouvé en Thaïlande en 2001, 9%.

**Tableau 3** : Prévalence de la prématurité par pays et par continent.

Pays	Année de l'étude	Effectif de la cohorte	% de prématurité
<b>AFRIQUE SUB-SAHARIENNE</b>			
Burkina Faso	2006	1316	18%
Afrique du Sud	2004	8113	4%
Tanzanie	2008	915	5%
Ouganda	2005	1561	6%
Zimbabwe	1997	14110	8%
<b>AMERIQUE LATINE</b>			
Brésil	2004	4287	16%
Chili	2000	1901611	7%
<b>ASIE</b>			
Bangladesh	2005	10585	19%
Inde	2000	13294	14%
Népal	2004	23662	18%
Pakistan	2003	1548	28%
Thaïlande	2001	4245	9%

*Source : Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. (Katz, Lee et al. 2013).*

La définition de la prématurité repose sur une mesure de durée de gestation (ou âge gestationnel), en semaines d'aménorrhées. Si le seuil permettant de définir la prématurité (37 SA) est admis, c'est la mesure même de l'âge gestationnel et sa précision qui pose un certain nombre de problèmes. Il nous semble important de revenir sur ces différents points qui peuvent être à l'origine de la grande variabilité des prévalences observées dans les enquêtes présentées ci-dessus puisque, comme nous l'avons dit, l'âge gestationnel peut avoir été estimé par des méthodes différentes.



## **2.3 Age gestationnel**

### **2.3.1 Définition**

La gestation est la période qui s'écoule entre la fécondation et l'accouchement pendant laquelle la femme est en aménorrhée. Lorsqu'on décompte à partir du 1<sup>er</sup> jour des dernières règles, cette période dure en moyenne 280 jours ou 40 semaines. L'âge gestationnel, combiné avec la vitesse de croissance fœtale, détermine la morphologie du bébé à la naissance. Etant le seul critère utilisé pour identifier les nouveau-nés prématurés, son estimation revêt un caractère primordial puisqu'elle peut entraîner des décisions thérapeutiques médicales ayant des risques et des coûts financiers parfois élevés.

### **2.3.2 Mesure de l'âge gestationnel**

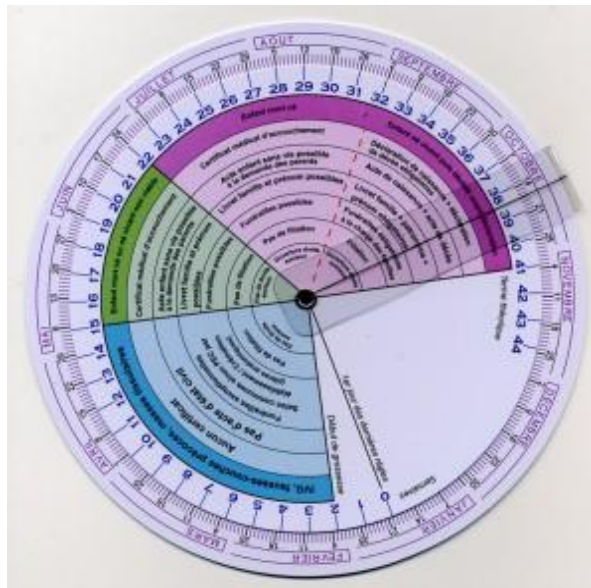
Plusieurs techniques ont été proposées pour mesurer l'âge gestationnel. Aucune n'est parfaite et chacune comporte sa part d'imprécision et son risque d'erreur. Depuis les années 1980, beaucoup d'études ont été réalisées, évaluant et comparant les différentes méthodes, dans le but d'estimer l'âge gestationnel de la façon la plus précise et la plus juste possible (Alexander, Petersen et al. 1989; Emery, Eaton et al. 1997; Blondel, Morin et al. 2002; Feresu, Gillespie et al. 2002; Savitz, Terry et al. 2002).

#### **2.3.2.1 *La date des dernières règles***

La datation du début de grossesse se base sur le cycle menstruel normal de la femme. Il existe un intervalle théorique de 14 jours entre le 1<sup>er</sup> jour des dernières règles du cycle précédent et le moment de l'ovulation. Si la fécondation se produit à ce moment là, c'est donc le début de l'embryogenèse. Le 1<sup>er</sup> jour des dernières règles est donc le point de référence clé pour la datation d'une grossesse par cette méthode.

Dans les centres de santé et les maternités, les sages femmes et les gynécologues s'aident d'un outil pour estimer l'âge gestationnel à partir du 1<sup>er</sup> jour des dernières règles. Cet outil s'appelle le gestogramme.

**Figure 5** : Gestogramme.



Lorsqu'elle est connue avec précision, la date des dernières règles est le moyen le plus sûr et le plus fiable d'estimer la durée de gestation (Berg 1991). Toutefois son utilisation peut être compliquée du fait de plusieurs éléments (Berg 1991; Waller, Spears et al. 2000):

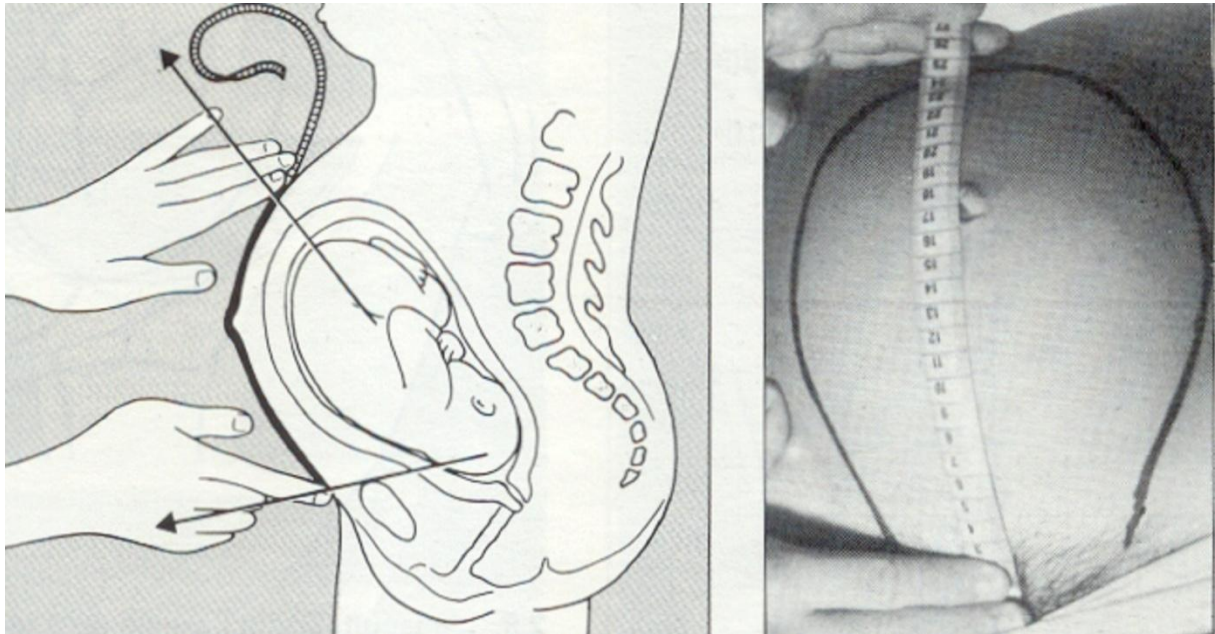
- Les femmes ayant un cycle irrégulier qui ne respecte pas cet intervalle de 14 jours
- Un saignement en début de grossesse pouvant être confondu avec des règles en retard
- Les femmes qui n'ont pas une mémoire précise de leur DDR.

Dans les PED, il est souvent difficile d'estimer de manière précise la date des dernières règles. En effet, les femmes en milieu rural utilisent des référentiels de temps spécifiques (saison, travaux aux champs, évènement dans le village, fête coutumière, etc.) qui ne correspondent pas forcément aux référentiels utilisés par le personnel de santé qui les interroge (en général sur la base d'un calendrier grégorien).

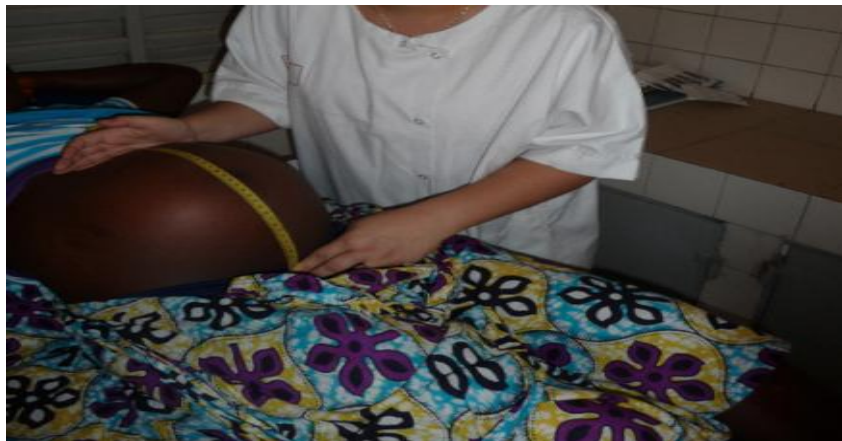
### 2.3.2.2 *La hauteur utérine*

C'est une méthode d'examen clinique qui mesure la hauteur de l'utérus de façon externe par l'abdomen en partant de la symphyse pubienne. En pratique, les repères sont le haut de la vessie et le fond utérin comme le montrent les illustrations ci après.

**Figure 6** : Technique de mesure de la hauteur utérine.



**Photo 1** : Exemple dans une maternité africaine.



Source : <http://www.etudiants.ch>.

Elle est souvent utilisée lors des consultations prénatales dans les maternités rurales des pays du sud peu équipées. Cette méthode comporte un risque élevé d'erreur car elle dépend fortement de l'opérateur et de son instrument de mesure. De plus elle n'est pas

adaptée en cas de croissance fœtale anormale ou restreinte ni en cas de grossesses multiples. Au final la mesure de la hauteur utérine n'est pas une méthode d'estimation de l'âge gestationnel, même si elle conserve un intérêt lors du suivi clinique gynécologique d'une femme enceinte.

### **2.3.2.3 L'échographie**

Elle fait partie intégrante de l'examen gynécologique, apporte une confirmation plus précise à l'information issue de la date des dernières règles et vient en complément de celle-ci. Mais même cette méthode, en plus du fait qu'elle est opérateur-dépendante, a une précision qui peut varier selon le moment où elle est réalisée. De plus l'échographie de datation pour être le plus précis possible doit être faite vers la fin du premier trimestre de la grossesse, entre la 9<sup>ème</sup> et la 11<sup>ème</sup>.

Dans les pays du Nord, c'est une méthode systématisée dans le suivi d'une grossesse. En France par exemple, 3 échographies sont obligatoires à la demande du Ministère de la Santé. La première échographie dite de datation se déroule entre la 10<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> SA. L'échographie de morphologie est la deuxième et est faite entre la 20<sup>ème</sup> et la 22<sup>ème</sup> SA et enfin la troisième échographie dite biométrique est réalisée en fin de grossesse entre la 32<sup>ème</sup> et la 34<sup>ème</sup> SA. En cas de complications ou de suspicion de complications d'autres examens échographiques sont faits pour opérer un suivi plus serré et plus attentif.

Au cours de l'échographie, des mensurations fœtales sont prises notamment la longueur crânio-caudale, le diamètre bipariétal, la longueur fémorale et le périmètre abdominal.

De nos jours, l'échographie est de plus en plus fréquemment utilisée dans les pays en développement en milieu urbain au sein des populations plutôt aisées disposant des moyens financiers nécessaires. Par contre dans les populations défavorisées de ces pays, et pas seulement en zones rurales, l'échographie précoce en début de grossesse est assez rare par

manque de moyens financiers, par défaut d'accès aux soins ou, en milieu rural, par indisponibilité de techniques d'imagerie médicale ; elle est donc peu utilisée en pratique courante au sein de ces populations.

Outre les méthodes exposées ci-dessus permettant d'estimer l'âge gestationnel lors de la grossesse, et donc d'agir de façon préventive sur l'issue de celle-ci en cas d'anomalie, il existe des méthodes basées sur l'appréciation de la maturité du nouveau-né à la naissance, estimant donc l'âge gestationnel uniquement en rétrospectif, permettant le diagnostic de prématurité (et de RCIU).

#### **2.3.2.4    *La méthode de Dubowitz***

Proposée depuis les années 1970 par Dubowitz (Dubowitz, Dubowitz et al. 1970), c'est une méthode basée sur 12 critères physiques et 10 neurologiques (Annexe 1) permettant d'apprécier la maturité du nouveau-né et, par là, d'estimer son âge gestationnel. Le score maximum est de 72, soit 35 pour les signes neurologiques et 37 pour les signes physiques. Elle est adaptable à plusieurs types de populations mais elle est complexe et d'application difficile. Pour l'utiliser il faut un personnel soignant, sages-femmes, infirmiers et gynécologues bien formé aux critères et à la cotation des scores. L'appréciation de l'âge gestationnel par la méthode de Dubowitz peut se faire au mieux la première journée ou au plus tard dans les 5 jours qui suivent la naissance.

#### **2.3.2.5    *La méthode de Ballard***

Similaire à la méthode de Dubowitz, la méthode Ballard (Ballard, Khoury et al. 1991) évalue le degré de maturation physique, neurologique et musculaire du nouveau-né. Elle requiert une bonne connaissance et une bonne maîtrise par le personnel soignant qui l'utilise. Elle consiste en un examen clinique minutieux du nouveau-né fait par la sage-femme, l'infirmier ou le gynécologue, avec à chaque étape la cotation de divers items et une sommation finale. Pour être fiable le score de Ballard doit être calculé idéalement dans les 30

à 42 heures après l'accouchement et au maximum dans les 72 heures. Ce score final est reporté sur un tableau de correspondance entre le score de Ballard et l'âge gestationnel (Annexe 2). Même bien calculé le score de Ballard a une marge d'erreur de plus ou moins 2 semaines (Arneil 2003). Les détails sur cette méthode sont présentés en annexe N°1.

#### **2.3.2.6    *Autres méthodes***

D'autres méthodes ont été décrites pour estimer l'âge gestationnel. On peut citer par exemple les méthodes de Parkin (Parkin, Hey et al. 1976), Farr (Farr, Kerridge et al. 1966), Finnström (Finnstrom 1977), qui utilisent des critères externes physiques et les méthodes de Robinson (Robinson 1966) et Amiel-Tison (Amiel-Tison 1968) qui utilisent des critères neurologiques.

La multiplication de ces méthodes de mesure souligne la difficulté d'une estimation précise et adaptable à tous les contextes. Cette méthode idéale n'existe pas et notamment pas dans les PED où la prévalence est importante. Il apparaît donc clairement que le diagnostic de prématurité n'est pas optimal et pose des problèmes importants qui seront soulignés par notre étude.

## **2.4    Causes de prématurité**

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés dans la survenue de la prématurité. Il y a aussi bien des facteurs fœtaux que des facteurs maternels.

Pour faciliter leur présentation nous les distinguerons en cause générales et causes gynéco-obstétricales.

### **2.4.1    Causes générales**

#### **2.4.1.1    *Origine ethnique et facteurs génétiques***

Les différentes catégories de populations dans le monde ne présentent pas le même risque d'occurrence de la prématurité. Par exemple aux USA et en Angleterre les femmes noires qu'elles soient d'origine afro-américaines ou afro-caribéennes, sont plus à risque de prématurité (16 à 18%) que les femmes blanches (5 à 9%) (Goldenberg, Andrews et al. 2008). Ce constat est partagé par d'autres auteurs. Les résultats de 2 revues de littérature ayant compilé des études faites sur des cohortes de femmes afro-américaines et blanches vivant aux USA uniquement (Fiscella 1996; Nabukera, Wingate et al. 2009) ont montré que les femmes noires avaient un risque de prématurité sévère 3 à 4 fois plus grand que les femmes d'autres groupes ethniques.

Des facteurs génétiques pourraient être évoqués devant la présence de concentration familiale de cas de prématurité. Selon Winkvist, le risque de prématurité est augmenté de 80% chez les femmes ayant une sœur qui a déjà accouché prématurément (Winkvist, Mogren et al. 1998). D'autres auteurs semblent tirer des conclusions analogues ; en effet Porter et al rapportent que les grands parents de femmes ayant accouché prématurément sont de façon significative plus susceptibles d'avoir été eux-mêmes prématurés (Porter, Fraser et al. 1997). Si les ressemblances familiales doivent faire évoquer un facteur génétique, elles peuvent également être dues à un environnement partagé par les membres d'une même famille. Seules des études spécifiques permettent de confirmer l'existence de ces facteurs de risque génétiques. Ceci semble bien être le cas puisque des polymorphismes de certains gènes ont été montré associés avec un risque variable de prématurité (Myking, Boyd et al. 2013; Zheng, Feingold et al. 2013).

Quoi qu'il en soit, même si les facteurs génétiques sont effectivement démontrés il est important de tenir compte des niveaux socioéconomiques dans les études considérant les origines « ethniques » des populations qui peuvent intervenir comme des facteurs de confusion.

#### **2.4.1.2    *Le niveau socio-économique***

Les femmes vivant dans des milieux défavorisés, avec un faible niveau socio-économique ont un risque accru d'accoucher prématurément. Dans une étude réalisée en Angleterre entre 1994 et 2003 sur une cohorte 7185 nouveau-nés prématurés, les auteurs ont montré que les inégalités socio-économiques chez les femmes enceintes étaient non seulement associées à la prématurité mais aussi au degré de prématurité. L'incidence ratio était de 1,94 [1,62-2,32] entre les prématurés nés entre 22-28 SA et ceux nés entre 28-32 SA (Smith, Draper et al. 2007).

Les mêmes observations ont été faites par Thompson et al en Norvège sur des données de naissances recensées entre 1980 et 1998. Leurs résultats ont fait ressortir une différence de 25,2% du taux de prématurité selon le niveau socio-économique des femmes (Thompson, Irgens et al. 2006).

Un faible niveau socio-économique peut entraîner un mauvais accès aux soins, un mauvais suivi de la grossesse et même un recours tardif. Tout ceci a un impact négatif sur le déroulement et l'issue de la grossesse.

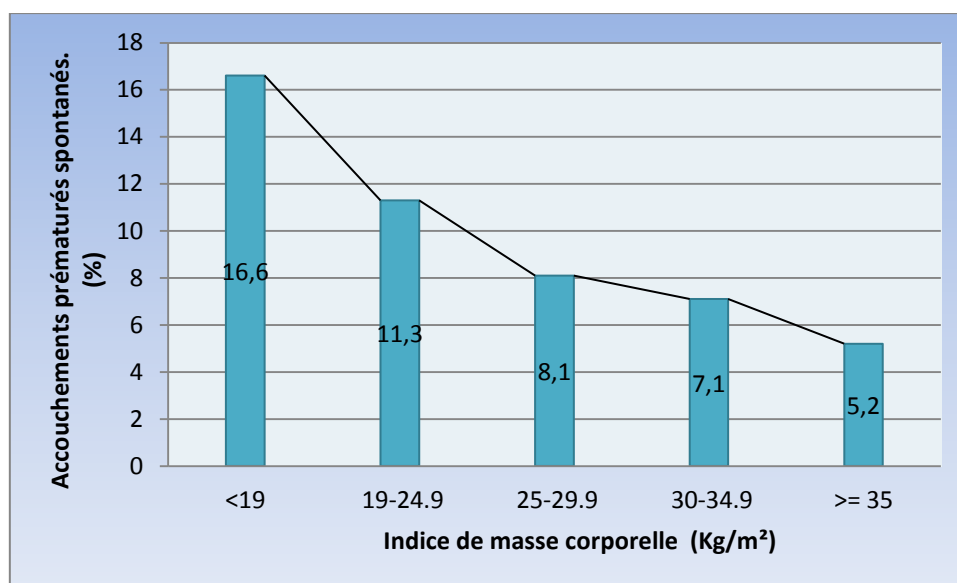
#### **2.4.1.3    *Etat nutritionnel de la mère***

L'état nutritionnel de la mère est un paramètre très important pour le bon déroulement d'une grossesse. Le mauvais état nutritionnel de la mère peut influencer l'issue de la grossesse de différentes manières : un faible indice de masse corporelle avant grossesse, un faible gain de poids en cours de grossesse et une petite taille sont les trois facteurs nutritionnels maternels principaux du faible poids de naissance. Les mères ayant un mauvais statut nutritionnel ont un risque plus grand de donner naissance à des nouveau-nés prématurés.



Aux Etats Unis Hendler et al ont étudié sur une cohorte de 2910 femmes enceintes la relation entre la prématurité et l'indice de masse corporelle (IMC) avant grossesse. Les femmes ont été classées selon leur IMC et celles ayant un IMC inférieur à 19 Kg/m<sup>2</sup> (au lieu des 18,5 Kg/m<sup>2</sup> habituellement utilisés pour parler de déficit énergétique chronique) avaient le plus fort taux de prématurité spontanée (16,6%). Ce taux décroissait de manière significative ( $p < 0,0010$ ) à mesure que l'IMC augmentait (Hendler, Goldenberg et al. 2005). Les résultats de cette étude sont illustrés dans la figure ci-dessous.

**Figure 7** : Prématurité et IMC avant grossesse.



Source : The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. (Hendler, Goldenberg et al. 2005).

Un mauvais statut nutritionnel maternel peut également se traduire par des carences en minéraux ou en vitamines. Les carences en micronutriments sont également associées à un risque plus grand de prématurité. Plusieurs études ont montré que les femmes enceintes ayant des déficits en fer, en folates et en zinc sont plus susceptibles d'accoucher prématurément que les femmes ayant des concentrations sériques dans les valeurs normales (Goldenberg 2003; Neggers and Goldenberg 2003; Scholl 2005).

#### **2.4.1.4 Pathologies maternelles**

Certaines pathologies telles que les maladies thyroïdiennes, le diabète gestationnel, l'hypertension artérielle, comportent un risque élevé de provoquer des accouchements prématurés (Goldenberg, Culhane et al. 2008).

#### **2.4.1.5 Consommation d'alcool, de tabac et de drogues**

La consommation de substances telles que l'alcool, le tabac et les drogues augmente fortement le risque de prématurité. La nicotine contenue dans le tabac et le monoxyde de carbone issu de la fumée ont un effet vasoconstricteur capable d'agir sur la circulation sanguine placentaire et perturber ainsi les échanges foeto-placentaires. Fumer au cours de la grossesse peut ainsi doubler le risque de prématurité. D'après Andres et al, le tabac pourrait être responsable de 15% des accouchements prématurés chez les fumeuses (Andres and Day 2000). Des résultats similaires ont été décrits par d'autres auteurs (Cnattingius 2004).

### **2.4.2 Causes gynéco-obstétricales**

#### **2.4.2.1 La parité**

Le risque de prématurité est différent selon la parité. Ce risque semble être plus élevé aux extrêmes puisque la primiparité et la grande multiparité sont toutes les deux associées à la prématurité. Chez les primipares très jeunes les hypothèses évoquées sont une immaturité physiologique de l'organisme maternel d'une part et d'autre part une insuffisance des réserves énergétiques (Goldenberg, Culhane et al. 2008).

Dans la grande multiparité il est souvent observé un relâchement tissulaire du muscle utérin responsable d'une insuffisance cervicale ou d'une béance physiologique du col. Ces éléments peuvent induire une rupture prématurée des membranes et un accouchement prématuré (Goldenberg, Culhane et al. 2008).

Il faut rappeler cependant ici que la parité est étroitement corrélée avec l'âge. Dans les PED notamment, les primipares peuvent être très jeunes et les multipares parfois beaucoup plus âgées. Il est donc indispensable d'effectuer les ajustements nécessaires dans les analyses, ajustements qui ont été réalisés dans les études précédemment citées.

#### **2.4.2.2 *Intervalle inter génésique***

Cet intervalle représente la durée entre 2 grossesses successives chez une même femme. Plus cet intervalle est réduit, plus le risque de prématurité est augmenté. Plusieurs hypothèses sont avancées, toutes liées au fait que l'organisme maternel n'a pas eu le temps de revenir à ses conditions physiologiques d'avant grossesse. C'est par exemple le cas si l'utérus n'a pas encore complètement retrouvé sa position, sa forme et son état physiologiques, ou si l'organisme maternel n'a pas encore refait ses réserves en micronutriments et vitamines nécessaires au bon déroulement d'une nouvelle grossesse.

Une méta analyse portant sur cette question (Conde-Agudelo, Rosas-Bermudez et al. 2006) a montré qu'un intervalle entre 2 grossesses successives de moins de 6 mois était significativement associé à un plus grand risque de prématurité avec un OR=1,40 [1,24-1,58]. Des résultats similaires sont retrouvés par (Smith, Pell et al. 2003). Dans leur travail, les femmes ayant un intervalle inter génésique de moins de 6 mois présentaient un risque plus élevé d'avoir un accouchement prématuré ; l'OR était de 4,1 [3,2-5,3] entre 24-32 SA et de 1,5 [1,3-1,7] entre 33-36 SA. Ici aussi le lien était moins fort avec le RCIU, OR=1,3 [1,1-1,5].

#### **2.4.2.3 *Antécédent de prématurité***

Le fait d'avoir eu par le passé un accouchement prématuré est un facteur de risque très important de prématurité pour la grossesse suivante. L'explication en est que les causes qui ont provoqué le premier accouchement prématuré, telles que les infections, l'hypertension artérielle, le diabète etc. peuvent persister ou réapparaître lors d'une nouvelle grossesse. Il

existe un risque de récurrence qui varie entre 15 et 50% en fonction de l'âge de la femme et de sa gestité.

Mercer et al ont suivi de façon prospective 1711 femmes enceintes multigestes à partir de 23 SA et ont montré que les femmes ayant eu une prématurité antérieure ont un risque 2 à 5 fois plus grand d'accouchement prématuré pour la grossesse actuelle (21,7% versus 8,8%,  $p < 0,01$ ) (Mercer, Goldenberg et al. 1999).

Plusieurs autres études ont récemment confirmé cette observation. Ainsi, aux Etats Unis une enquête rétrospective sur plus de 150,000 femmes a mis en évidence un risque de prématurité significativement plus grand chez les femmes dont la grossesse précédente s'était soldée par un accouchement prématuré. L'OR était de 3,6 [3,2-4,0] (Ananth, Getahun et al. 2006).

#### **2.4.2.4 Grossesses multiples**

Les grossesses multiples sont un facteur de risque classique de prématurité et environ 60% des jumeaux naissent prématurément. L'hyperpression intra utérine que causent ces grossesses multiples est responsable de contractions précoces et de rupture prématurée des membranes (Romero, Espinoza et al. 2006).

#### **2.4.2.5 Anomalies du placenta et du liquide amniotique**

Le placenta est un organe capital et toutes les maladies ou anomalies le touchant sont de nature à compromettre le déroulement normal de la grossesse. L'existence d'anomalies de structure placentaire telles que *placenta praevia*, *placenta accrete*, *placenta circumvallate* et la survenue d'une rupture placentaire sont associées à un risque très élevé d'accouchement prématuré (Krupa, Faltin et al. 2006).

Les femmes enceintes ayant un excès (polyhydramnios) ou un manque (oligoamnios) de liquide amniotique présentent également un risque accru de prématurité (Goldenberg, Culhane et al. 2008).

#### 2.4.2.6 Infections intra utérine, infection fœtale, infection génitale basse et urinaire

Les infections chez les femmes enceintes représentent un vrai danger pour le déroulement normal de la grossesse. L'infection qui survient chez la femme au cours de la grossesse, qu'elle soit intra utérine, génitale basse et même urinaire, est un facteur de risque de prématurité. Sur le plan physiopathologique, le processus inflammatoire qui existe dans toute infection s'accompagne d'une production excessive et anormale de prostaglandines qui stimulent la contractilité utérine augmentant ainsi le risque d'accouchement prématuré (Andres and Day 2000; Romero, Espinoza et al. 2006).

La présence de bactéries, et notamment de streptocoque du groupe B, a été détectée dans les membranes amniotiques et dans le liquide amniotique chez plus de 80% des femmes enceintes ayant déclenché de façon précoce le travail d'accouchement (Romero, Espinoza et al. 2006).

Ces constatations ne concernent pas uniquement les bactéries puisque la présence de mycoplasmes génitaux a été identifiée dans du sang du cordon ombilical chez 23% des bébés nés avant 32 SA (Goldenberg, Andrews et al. 2008).

Concernant les infections génitales basses, plusieurs germes peuvent être incriminés avec des risques de prématurité différents. Citons par exemple *Trichomonas vaginalis* (RR=1,3), *Chlamydia trachomatis* (RR=2), *Treponema palidum* (RR=2), ou encore *Neisseria gonorrhoeae* (RR=2) (Goldenberg, Culhane et al. 2008).

Enfin, récemment une association entre l'infection par papilloma virus (Human Papilloma Virus) et la rupture prématurée des membranes (Cho, Min et al. 2013) a été mise en évidence. Le risque de prématurité était plus élevé chez les femmes infectées, OR=2,38 [1,10-5,13].

Il existe d'autres infections, en dehors de l'appareil génital, qui sont associées à un plus grand risque de prématurité. On peut citer les infections urinaires telles que la

pyélonéphrite et les infections pulmonaires telles que la pneumonie (Goldenberg, Culhane et al. 2005).

#### **2.4.2.7 Anomalie du col utérin : diminution de la longueur du col ou faiblesse congénitale**

Dans le processus normal de la gestation, en fin de grossesse le col utérin se raccourcit, devient mou et passe en position antérieure. Une diminution de la longueur du col qui survient avant le terme de la grossesse augmente fortement le risque de prématurité.

Andrews et al (Andrews, Copper et al. 2000) ont fait une étude portant sur le col utérin examiné par échographie transvaginale chez 69 femmes enceintes. Parmi les femmes ayant eu une échographie avant 20 SA, celles dont la longueur du col utérin était inférieur à 22 millimètres présentaient un risque plus grand de prématurité à 22 SA (33% ;  $p < 0,01$ ), à 24 SA (67% ;  $p < 0,001$ ) et à 35 SA (100% ;  $p < 0,001$ ).

Ce résultat est similaire à ceux de Iams (Iams, Goldenberg et al. 1996) objectivés quelques années auparavant. Les auteurs ont analysé à 24 et 28 semaines de gestation la longueur de col utérin chez 2915 femmes enceintes : leurs résultats, résumés dans le tableau ci-dessous, ont fait ressortir que le risque relatif d'accouchement prématuré était inversement proportionnel à la longueur du col utérin. Ce risque augmentait à mesure que le col utérin diminuait de longueur.

**Tableau 4** : Relation entre longueur du col de l'utérus et risque de prématurité.

Longueur du col utérin en millimètres	RR d'accouchement prématuré
40	1,98
35	2,35
30	3,79
26	6,19
22	9,49
13	13,99

Source : *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. (Iams, Goldenberg et al. 1996).*

Après avoir abordé la prématurité, dans le chapitre suivant nous nous intéresserons au RCIU, autre mécanisme majeur de faible poids de naissance.

### **III- RETARD DE CROISSANCE INTRA UTERIN (RCIU)**

#### **3.1 Définition et classification**

Le Retard de croissance intra-utérin est défini par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile du poids pour l'âge gestationnel selon une courbe de référence. Le RCIU renvoie à une croissance fœtale contrainte par un environnement nutritionnel inadéquat et est décrit par le Collège Américain des Obstétriciens et Gynécologues (ACOG) comme « un fœtus qui n'a pas atteint son potentiel de croissance »(ACOG 2000).

Dans les zones pauvres ou défavorisées, le RCIU n'est souvent diagnostiqué qu'à la naissance. Toutefois il existe des méthodes utilisées dans la pratique courante telles que la palpation clinique et la mesure de la hauteur utérine (vue précédemment comme une mesure de l'âge gestationnel) qui peuvent permettre une détection anténatale. Dans une grossesse mono-fœtale une hauteur utérine inférieure de 4 cm à la valeur attendue selon l'âge gestationnel peut faire évoquer un RCIU.

Dans les pays industrialisés et les pays en développement où l'accès aux soins est de bonne qualité, le RCIU peut être diagnostiqué plus tôt *in utero* par une baisse de la vitesse de croissance du fœtus lors d'une série d'échographies espacées avec des mesures biométriques fœtales (Lee, Chernausek et al. 2003). Ainsi, l'échographie demeure la méthode par excellence de la détection du RCIU. Vers la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre et durant le 3<sup>ème</sup> trimestre, plusieurs mesures sont réalisées qui servent à estimer le poids fœtal avec une marge d'erreur de 7-10% (Shepard, Richards et al. 1982; Deter 1984; Hadlock, Harrist et al. 1984): diamètre bipariétal, périmètre crânien, périmètre abdominal et longueur fémorale. Il n'existe pas de critères et de seuil uniformes pour définir un RCIU mais selon les pays et selon les références utilisées, un écart de 1,5, 2, ou 2,5 déviations standards (SD) en dessous des moyennes des



mesures biométriques de référence peut être considéré comme une restriction de croissance fœtale (Brodzki and Marsal 2000; RCOG 2002).

D'autres méthodes existent telles que le doppler de l'artère utérine, le doppler veineux fœtal ou la cardiotocographie.

**Photo 2** : Nouveau-né RCIU versus nouveau-né normal.



Source : <http://www.mountsinai.on.ca/care/placentaclinic/complications/placentalinsufficiency/iugr>

Il existe deux types de RCIU : symétrique (ou harmonieux) et asymétrique (ou disharmonieux). Cette distinction se fait sur la base de l'index pondéral de Rohrer.

L'index pondéral a été décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois en 1921 par Fritz Rohrer pour apprécier la corpulence du nouveau-né (de Siqueira, de Almeida et al. 1980). Il a été repris plus tard en 1966 par Lubchenco (Lubchenco, Hansman et al. 1966) qui le propose pour spécifier le caractère harmonieux ou non du RCIU. Il est égal au rapport du poids (kg) sur la taille au cube (m<sup>3</sup>).

Dans une étude réalisée en 1998 au Brésil sur le développement et la croissance post-natale et portant sur 5160 enfants nés vivants, Morris et Victora (Morris, Victora et al. 1998) ont proposé la classification suivante permettant de catégoriser l'index pondéral: faible (<2,6), normal (2,6 à 2,8) ou élevé (>2,8).

Les nouveau-nés RCIU avec un faible index pondéral sont asymétriques ou disharmonieux. Dans ce cas, seule la croissance pondérale est affectée et c'est le reflet de perturbations tardives aiguës ou subaiguës de la croissance in utero. Ce type de RCIU est surtout retrouvé dans les pays développés. Lorsque l'index pondéral est élevé on parle de RCIU symétrique ou harmonieux où tous les paramètres (poids, taille et périmètre crânien) sont touchés. C'est le reflet de perturbations précoces (en début de grossesse) avec une restriction chronique de la croissance in utero ; ce RCIU est typique des populations défavorisées des pays en développement.

L'index pondéral peut également être utilisé comme un indicateur de risque de sévérité et de gravité des problèmes de santé rencontrés en période néonatale ou périnatale. Dans une étude prospective, réalisée au Guatemala, portant sur des différences de morbidité, les auteurs ont classé des nouveau-nés en RCIU et à terme selon leur index pondéral. Sur les 3450 enfants inclus, 432 avaient un faible index pondéral et 52 un index pondéral élevé. Ils ont remarqué que les nouveau-nés avec un faible index pondéral présentaient un taux de morbidité plus élevé que les nouveau-nés avec un index pondéral plus fort (Villar, de Onis et al. 1990). L'intérêt de l'index pondéral ne concerne pas que les enfants en RCIU puisque la même observation a été faite chez des nouveau-nés de poids normal (Patterson and Pouliot 1987).

Tout ceci montre à l'évidence qu'en plus du poids de naissance la répartition proportionnelle ou non de la masse corporelle est également importante dans la détermination de nouveau-nés à risque.

### **RCIU versus « petit pour l'âge gestationnel »**

Par le passé ces 2 concepts étaient utilisés de façon interchangeable, mais aujourd'hui les approches sont différentes. Des réflexions sont nées du fait que la population des « petits

pour l'âge gestationnel » n'est pas homogène. En effet on y retrouve les enfants constitutionnellement petits et les enfants petits par maladie. De plus selon certains auteurs (Karlberg and Albertsson-Wikland 1995; Laron and Mimouni 2005), les « petits pour l'âge gestationnel » regroupent les nouveau-nés de petit poids mais avec une taille normale, les nouveau-nés de petite taille mais avec un poids normal et les nouveau-nés avec un petit poids et une petite taille. Le consensus qui se dégage mais qui n'est pas encore totalement adopté est que le terme RCIU devrait être utilisé uniquement pour ce qui se passe durant la vie intra-utérine, en l'occurrence un ralentissement de la croissance. Tandis que le terme « petit pour l'âge gestationnel » se réfère à l'enfant qui est déjà né, il y a donc la condition de naissance qui s'applique (Laron and Mimouni 2005; Wit, Finken et al. 2005; Clayton, Cianfarani et al. 2007). C'est donc le RCIU qui conduit à la naissance d'un « petit pour l'âge gestationnel ». Toutefois ces 2 termes continuent à être utilisés de façon indistincte.

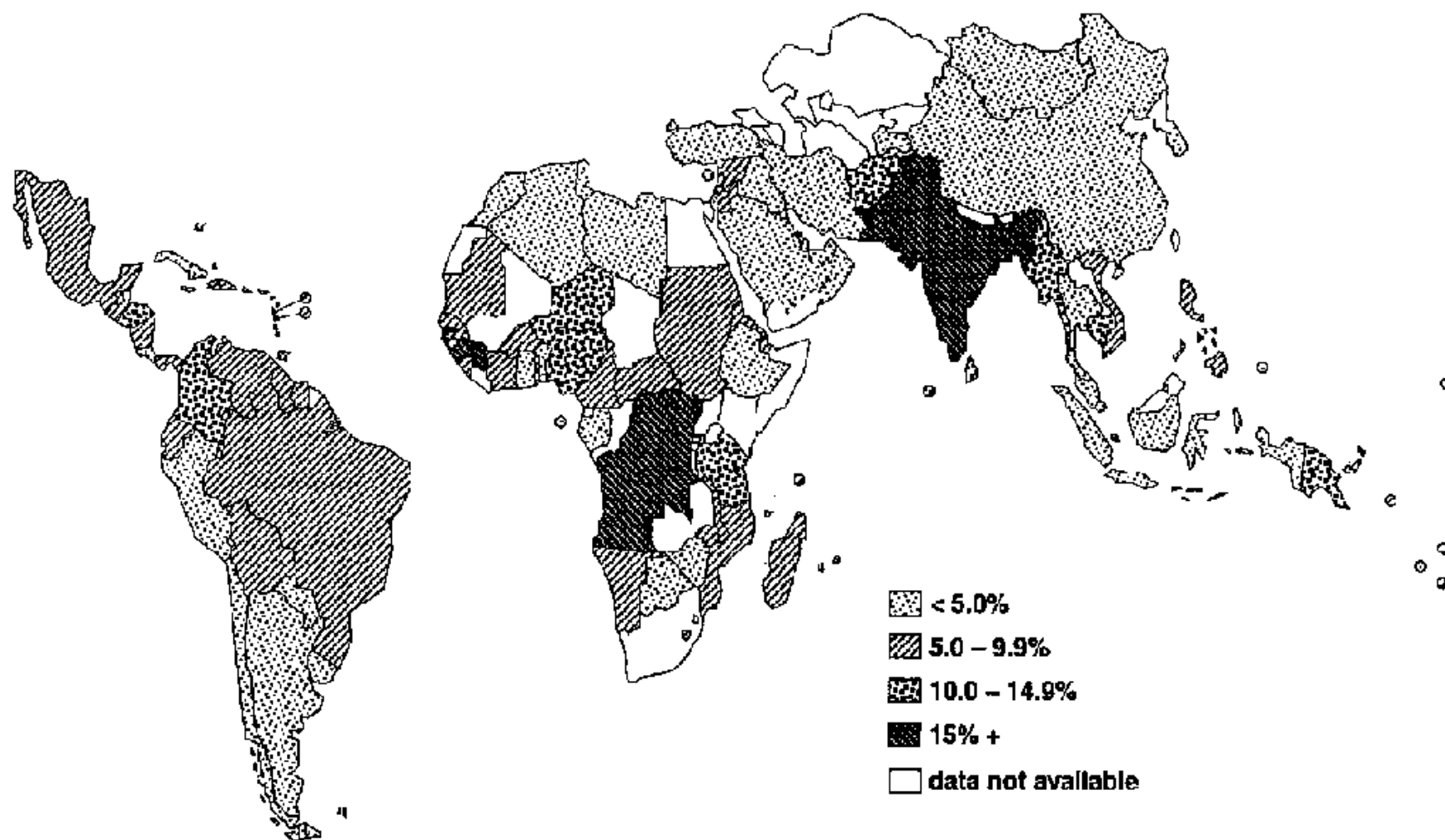
### **3.2 Situation du RCIU dans le monde.**

Les chiffres nationaux de prévalence de RCIU sont exceptionnellement disponibles dans les PED, du fait notamment de données manquantes ou incomplètes. Il existe toutefois des études, avec des chiffres probablement partiels qui demeurent utiles pour avoir une idée de la prévalence de RCIU. Corollaire de cela, la comparaison des chiffres entre pays, comme nous le proposons dans les paragraphes qui suivent, sont certainement plutôt illustratifs.

En 1998, d'après De Onis et al qui ont collecté des données de registres de naissances dans les pays en développement, il y avait environ 30 millions d'enfants qui naissaient chaque année avec un RCIU. Ces chiffres concernaient l'Afrique, l'Asie, la Polynésie, l'Amérique latine et les Caraïbes, représentant une prévalence globale de 23,8% (de Onis, Blossner et al. 1998).

La répartition géographique de cette prévalence était très inégale puisque 75% de ces nouveau-nés en RCIU étaient retrouvés en Asie principalement du sud et du centre, et seulement 20% et 5% en Afrique et en Amérique Latine, respectivement.

**Figure 8** : Répartition géographique de la prévalence du RCIU.



Source: *Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries* (de Onis, Blossner et al. 1998)

Des données plus récentes ont été proposées par Katz et al (Katz, Lee et al. 2013). Les résultats de cette revue de littérature montrent que la prévalence globale du RCIU dans les pays en développement était de 24,1%. Cette prévalence est très proche des chiffres de De Onis, malgré la quinzaine d'années qui séparent les 2 études.

De fortes prévalences sont retrouvées en Afrique de l'ouest notamment au Burkina Faso où elle est passée de 35% à 29% entre 2004 et 2006, rejoignant ainsi celle notée en Tanzanie en 2008, 28%. Au sud du continent les taux sont moins importants, 16% de RCIU en 2004. Les chiffres en Asie contrastent énormément avec le continent africain avec une variabilité à la hausse. En fonction des pays, la prévalence peut être trois fois plus élevée en Asie qu'en Afrique. Le taux le plus élevé, 62%, a été recensé en Inde en 2000. Il existe toutefois des zones où la prévalence du RCIU était plus modeste, c'est le cas en Thaïlande.

L'ensemble des prévalences est mentionné par continent et par pays dans le tableau suivant.

**Tableau 5** : Prévalence du RCIU par pays et par continent.

Pays	Année de l'étude	Effectif de la cohorte	% de RCIU
<b>AFRIQUE SUB-SAHARIENNE</b>			
Burkina Faso	2006	1316	29%
Afrique du Sud	2004	8113	16%
Tanzanie	2008	915	22%
Ouganda	2005	1561	10%
Zimbabwe	1997	14110	33%
<b>AMERIQUE LATINE</b>			
Brésil	2004	4287	15%
Chili	2000	1901611	7%
<b>ASIE</b>			
Bangladesh	2005	10585	50%
Inde	2000	13294	62%
Népal	2004	23662	52%
Pakistan	2003	1548	28%
Thaïlande	2001	4245	22%

*Source : Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. (Katz, Lee et al. 2013).*

Nous rappelons à nouveau que l'absence de données nationales appelle à la plus grande prudence sur les chiffres fournis par les études cités.

### **3.3 Mesure du RCIU et problèmes posés par les courbes de références**

Pour le diagnostic de RCIU, les mesures anthropométriques faites à la naissance sont rapportées à des valeurs de référence par âge et par sexe.

Dans les années 60, deux courbes nord américaines ont été construites et servaient de références : les courbes de Lubchenco (Lubchenco, Hansman et al. 1963; Lubchenco, Hansman et al. 1966) et de Usher et Mclean (Usher and McLean 1969). Ces courbes étaient basées sur des échantillons de taille modeste qui ne permettaient pas une stratification par sexe. Elles ont été longtemps utilisées avant que Thomas et col. (Thomas, Peabody et al. 2000) ne pointent leur imprécision et leur inadaptabilité à la population américaine actuelle.

Plus récemment les courbes de Williams (Williams, Creasy et al. 1982) et Alexander (Alexander, Kogan et al. 1999), spécifiques par sexe tel que recommandé par l'OMS, ont été proposées issues de grossesses mono fœtales non pathologiques. La courbe d'Alexander est basée sur des données de poids de naissance recueillies entre 1994 et 1996 aux USA. Ces données provenaient d'enfants nés de 5.973.440 femmes blanches non hispaniques, 1.393.908 femmes noires afro-américaines, 1.683.333 femmes blanches d'origine hispanique, 80.187 américaines de souche et 510.021 femmes d'autres origines ethniques. La courbe de Williams repose sur un autre type d'informations puisqu'elle a été bâtie à partir de données sur la croissance fœtale et les taux de mortalité fœtale, périnatale et néonatale associés aux percentiles du poids de naissance et de l'âge gestationnel sur une cohorte de 2.288.806 naissances aux USA dans une population mixte en Californie.

En Europe, la plupart des pays ont leur propre courbe de référence qui est utilisée pour le diagnostic des RCIU. Selon certains auteurs, la courbe de référence suédoise semble être la plus précise (Niklasson and Albertsson-Wikland 2008).

D'autres approches ont été proposées pour la construction de telles courbes. Ainsi, il existe des courbes de référence construites en fonction de critères spéciaux tels que la parité

(primipare versus multipare) ou l'origine ethnique de la population (Kloosterman 1970), permettant ainsi de prendre en compte la variabilité anthropométrique qui pourrait exister entre les différents groupes ethniques, et qui demeure largement débattue.

Pour Gardosi (Gardosi, Chang et al. 1992), il est possible de construire des courbes de référence en faisant une pondération statistique sur des facteurs connus pour avoir un impact sur le poids de naissance. Ainsi, De Jong et al (De Jong, Francis et al. 2000) ont proposé de prendre en compte le poids et la taille de mère à la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale, son groupe ethnique en plus d'autres informations telles que le sexe de l'enfant, l'âge gestationnel et la parité. Une autre possibilité consiste à prendre en compte les poids de naissance des frères et sœurs aînés (McCowan, Harding et al. 2005)

D'autres auteurs (Cooke 2007) ont une vision plus anténatale, c'est-à-dire qu'ils proposent de construire une courbe de référence avec une série de mesures anthropométriques fœtales intra utérines. Cependant, cette approche est assez controversée scientifiquement puisque s'il est reconnu que ces mesures anthropométriques fœtales sont utiles et ont une meilleure sensibilité pour détecter les fœtus à vitesse de croissance ralentie, les calculs de poids basés sur des mesures faites à l'échographie sont imparfaits et ne sauraient être définis comme références (Ehrenkranz 2007).

Cette diversité de références peut avoir des conséquences importantes sur l'évaluation de la prévalence du RCIU. Aux Etats-Unis, Balcazar et al (Balcazar 1994) ont analysé une cohorte de 23.799 sujets d'origine hispanique et 67.280 sujets non-hispaniques entre 1986 et 1987. En utilisant la référence de Williams (Williams, Creasy et al. 1982), ils ont retrouvé 6,3% de RCIU chez les hispaniques et 5,8% chez les non-hispaniques. En utilisant une référence nationale (Hoffman, Stark et al. 1974), les prévalences étaient de 4,9% et 4,7% respectivement (Balcazar 1994).



Cette constatation est partagée par Hemming et col. (Hemming, Hutton et al. 2006) qui pensent que le choix de la population de référence est essentiel et a un impact important sur la définition et la distinction des RCIU. Ils ont analysé de façon quantitative et comparative les différences entre les valeurs médianes de poids de naissance pour l'âge gestationnel pour des grossesses uniques dans 10 régions en Europe. Ils ont observé une grande variation du poids de naissance médian entre les pays. Par exemple, dans leurs analyses ils ont mis en évidence une différence de 255 grammes en moins de la médiane française comparée à la médiane norvégienne et montré que près de 20% de la population standard écossaise serait classée en RCIU si la norme norvégienne était utilisée. Pour les auteurs, les références et les seuils utilisés pourraient être à l'origine de cette variabilité. Ces résultats posent encore une fois le problème de la multiplicité des références utilisées dans chaque pays.

Le même constat a été fait récemment dans une étude portant sur 6.125 enfants nés en Angleterre entre janvier 2006 et décembre 2007 (Narchi, Skinner et al. 2010). Dans cette étude, 2 références ont été utilisées : une courbe nationale standard de poids pour l'âge gestationnel (Child Growth Foundation, Harlow Printing Limited) et une courbe modifiée « Customised Centile Calculator » en ajustant sur des facteurs tels que : poids et taille maternels, parité et origine ethnique, âge gestationnel et sexe de l'enfant. La prévalence de RCIU était 6 fois plus grande ( $p < 0,001$ ) avec la courbe modifiée (13,5%) comparativement à la courbe standard (2,3%). De plus les nouveau-nés considérés « normaux » par la courbe standard présentaient un risque significativement plus élevé de morbidité (Narchi, Skinner et al. 2010).

Il ressort de tout cela qu'il existe une grande diversité des références utilisées pouvant entraîner une grande variabilité dans l'identification des nouveau-nés RCIU et expliquer la disparité des prévalences observées dans le monde. La justification même de ces « références » par pays pose débat puisque des différences entre états sont peut être le reflet

de vraies différences en termes de conditions de vie, accès aux soins... Concernant les populations africaines une difficulté majeure se rajoute : l'âge gestationnel n'est pas souvent connu avec précision.

### **3.4 Causes du RCIU**

Les déterminants du RCIU sont complexes et multiples et, comme pour la prématurité, principalement centrés sur la mère, le placenta et le fœtus. Parfois on peut se retrouver dans des situations où ces 3 éléments sont combinés.

Le RCIU résulte principalement d'une insuffisance placentaire avec dysfonctionnement vasculaire conduisant à une diminution chronique de l'oxygène et des apports nutritifs nécessaires à la bonne croissance du fœtus.

#### **3.4.1 Les causes d'origine maternelle**

##### **3.4.1.1 *Mauvais état nutritionnel de la mère***

Le mauvais état nutritionnel de la mère est la première cause de RCIU dans les pays en développement (ACC/SCN 2000; Mandruzzato, Antsaklis et al. 2008). Il est responsable de faibles réserves indispensables à la bonne croissance et bonne évolution du fœtus. Le mauvais état nutritionnel de la mère peut revêtir plusieurs aspects : un faible statut anthropométrique (touchant le poids, la taille, et/ou le périmètre brachial) et des carences en micronutriments (vitamines et minéraux).

Une petite taille de la mère peut également être le reflet d'une carence nutritionnelle passée et chronique. Les limites utilisées pour définir la petite taille maternelle varient en fonction des études et des pays (Ozaltin, Hill et al. 2010).

En 2012, Han et al ont conduit une large méta-analyse incluant 56 études et un total de 333.505 femmes enceintes aussi bien dans des PED que dans des pays du Nord. Cette étude indique clairement que les mères de petites tailles étaient plus à risque d'avoir des nouveau-

nés de FPN (Han, Lutsiv et al. 2012). Plus récemment, Addo et al ont réalisé une méta-analyse plus restreinte (7630 couples mère/nouveau-nés) et portant spécifiquement sur 5 PED (Inde, Brésil, Guatemala, Philippines et Afrique du Sud). L'objectif était de mesurer l'association entre la taille de la mère et la croissance de l'enfant à plusieurs étapes de son développement dont la croissance intra-utérine. Leurs résultats montrent que la taille de la mère était significativement associée au poids de naissance et que lorsque cette taille augmente de 1 cm, la moyenne du poids de naissance augmentait de 0,024 [0,021-0,028] déviations standards (Addo, Stein et al. 2013). Le rôle joué par une petite taille maternelle est clairement démontré, même si il existe grande variabilité du seuil utilisé pour définir cette petite taille.

Concernant le poids, le mauvais état nutritionnel de la mère peut se traduire par un faible indice de masse corporelle (IMC) d'avant grossesse (inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup>), ou par un faible gain de poids gestationnel, ou les 2 (Black, Allen et al. 2008).

Dans les pays en développement, le fort lien existant entre le mauvais statut nutritionnel de la mère et le risque de RCIU est établi de façon constante par plusieurs travaux scientifiques. En République Démocratique du Congo, Landis et al ont fait une étude prospective chez 177 femmes enceintes recrutées entre mai 2005 et mai 2006. Une évaluation échographique du poids fœtal était réalisée tous les mois. Le risque de RCIU était 2 à 8 fois plus élevé chez les femmes en mauvais état nutritionnel comparativement aux femmes ayant un statut anthropométrique normal (Landis, Lokomba et al. 2009).

Dans une étude de cohorte rétrospective menée au Malawi par Kalanda, les facteurs de risque de complications obstétricales (dont le RCIU) en lien avec le statut anthropométrique de la mère ont été étudiés. Dans ce travail 1571 femmes enceintes ont été suivies et leur statut anthropométrique a été évalué par plusieurs mesures. Les limites suivantes ont servi à définir un mauvais statut nutritionnel : faible périmètre brachial (PB) (<23cm), petite taille (<150

cm), déficit pondéral (<50 Kg) et faible IMC (<18,5 kg/m<sup>2</sup>). En analyse univariée les mères de petite taille et ayant un faible PB étaient significativement plus à risque de donner naissance à des enfants en RCIU, [OR=1,67 ; 1,14-2,45] et [OR=1,46 ; 1,04-2,04] respectivement. Dans le modèle multivarié le risque de RCIU était associé à la petite taille maternelle [OR ajusté = 1,67 ; 1,14-2,45] (Kalanda 2007).

Plusieurs revues de littérature ont été consacrées au statut anthropométrique de la mère, dénotant ainsi son importance et sa gravité, plus spécialement dans les pays en développement. Toutes ces études vont dans le même sens en confirmant l'association entre RCIU et faible statut anthropométrique de la mère (Valero De Bernabe, Soriano et al. 2004; Kruger 2005; Black, Allen et al. 2008; Abu-Saad and Fraser 2010; Black, Victora et al. 2013; Imdad and Bhutta 2013).

Comme nous l'avons dit en début de ce chapitre, le déficit nutritionnel de la mère peut également s'exprimer par des carences en micronutriments et plusieurs travaux ont apporté des arguments forts sur le rôle joué par ces carences et la supplémentation chez les femmes déficitaires. La supplémentation peut être unique portant sur un nutriment par exemple le calcium (Imdad and Bhutta 2012), le zinc (Chaffee and King 2012), ou la vitamine A (Christian, Klemm et al. 2013). L'intérêt d'une supplémentation multiple a été objectivé par plusieurs essais d'intervention. Ainsi, un essai clinique randomisé a été conduit au Burkina Faso par Roberfroid et al, avec l'objectif de mesurer l'impact d'un enrichissement de l'alimentation de la femme enceinte sur la croissance fœtale. Au total 1426 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude et la supplémentation nutritionnelle était faite avec des doses de UNIMMAP (Unicef International Multiple Micronutrient Preparation). Après ajustement sur l'âge gestationnel, les résultats ont fait ressortir un effet significatif de la supplémentation sur la croissance intra-utérine concernant aussi bien le poids que la taille. En effet dans le

groupe UNIMMAP, le poids moyen de naissance était augmenté de 52 grammes [4-100 ;  $p=0,035$ ], alors que la taille de naissance était améliorée de 3,6 mm [0,8-6,3 ;  $p=0,012$ ] (Roberfroid, Huybregts et al. 2008).

De très nombreuses études similaires ont été menées au début des années 2000 à l'instigation de l'Unicef, comme celle menée au Népal en 2005 (Osrin, Vaidya et al. 2005). Dans ce travail également, le poids moyen de naissance était significativement supérieur de 77 grammes [24-130,  $p=0,004$ ] dans le groupe ayant reçu un enrichissement en micronutriments. Des résultats similaires ont été relevés plus récemment par (Haider, Yakoob et al. 2011) et (Ramakrishnan, Grant et al. 2012).

En 2013, Zerfu et al ont publié les résultats d'une revue de littérature qui vient confirmer le bénéfice apporté par une supplémentation multiple en micronutriments chez la femme enceinte. Cela réduisait de façon significative le risque de survenue du RCIU et de FPN (Zerfu and Ayele 2013). Ces résultats vont dans le même sens que d'autres travaux qui tentent de synthétiser un peu ces notions (Kawai, Spiegelman et al. 2011) et (Berti, Biesalski et al. 2011).

Le mauvais statut nutritionnel de la mère est donc une cause majeure de RCIU qui est le mécanisme principal de FPN dans les pays du Sud. Cependant cette association est complexe. En effet, le « faible statut anthropométrique » de la mère peut revêtir deux aspects. D'une part il peut s'agir de mères constitutionnellement petites, comme c'est le cas pour les femmes asiatiques par exemple, et d'autre part il peut traduire un état de sous nutrition maternelle, ce dernier s'observant fréquemment dans les pays en développement. Dans ces deux cas les mères peuvent donner naissance à des enfants de faible poids. La sous nutrition participe au phénomène complexe du cycle intergénérationnel de malnutrition qui impacte aussi bien la mère que l'enfant. En effet, les mères malnutries donnent naissance à des enfants

en FPN qui, eux aussi sont à risque de mauvaise croissance et soumis à un risque de malnutrition. Dans certains cas les jeunes filles dans cette situation seront à leur tour des mères malnutries qui participeront au cycle intergénérationnel de malnutrition (ACC/SCN 1998; Ramakrishnan, Martorell et al. 1999; Martorell and Zongrone 2012). Bien évidemment le contexte socio-économique joue un rôle majeur puisqu'il est directement lié à la qualité et quantité des apports nutritionnels. Pour lutter contre ce facteur de risque, on comprend donc bien qu'il faudra non seulement améliorer la qualité et la quantité de ces apports mais également veiller à ce que cette amélioration touche principalement les toutes jeunes filles de manière à interrompre le plus tôt possible ce cycle.

#### **3.4.1.2 Infections**

Les infections pouvant survenir chez la femme enceinte entraînent des perturbations de l'évolution normale de la grossesse. Ces perturbations peuvent provenir de 2 éléments, d'une part la réaction inflammatoire qui accompagne toute infection et d'autre part, le fait que lors d'une infection la femme elle-même est affaiblie et obligée de puiser dans ses propres réserves énergétiques et nutritionnelles.

Ces infections peuvent être dues à des virus, bactéries et parasites et peuvent aussi bien être des infections digestives, respiratoires, urinaires et génitales basses ou hautes.

Ces résultats sont connus depuis de nombreuses années puisque dans une méta-analyse conduite il y a plus de 20 ans, Kramer et al ont montré que les maladies infectieuses qui surviennent au cours de la grossesse peuvent être associées à une altération de la croissance fœtale, avec une réduction du poids de naissance en moyenne de 45 grammes (Kramer 1987). Plus récemment Goldenberg fait le même constat en montrant que le RCIU n'est pas le seul concerné puisque les infections chez la femme enceinte peuvent entraîner un FPN, un RCIU ou une prématurité (Goldenberg, Culhane et al. 2005).

### 3.4.1.3 *Paludisme*

Dans les zones où il est endémique, le paludisme est un déterminant majeur de RCIU. Les femmes enceintes constituent une population à haut risque de paludisme et les conséquences de cette infection sont multiples (fausse couche, anémie, ...) (Mineo, Niikura et al. 2013). Chez la femme enceinte le paludisme gestationnel peut revêtir deux formes :

- L'infection palustre périphérique : dans ce cas de figure, le parasite du paludisme se retrouve dans le sang circulant périphérique de la mère au cours de la grossesse.
- L'infection palustre placentaire : le globule rouge parasité va adhérer aux capillaires du placenta et provoquer une infection palustre placentaire. Classiquement, seul l'espèce *Plasmodium falciparum* est en cause dans cette forme. Cette infection placentaire provoque une perturbation de la fonction du placenta avec pour conséquences une altération des échanges foeto-maternels. Le fœtus ne reçoit plus comme il devrait, ni en quantité ni en fréquence, les micronutriments et l'oxygène nécessaires à sa bonne croissance. Cette situation peut donc engendrer un retard de croissance intra-utérin et aboutir à un nouveau-né de FPN.

Cette association entre paludisme gestationnel et croissance fœtale est connue de longue date et décrite dès les années 80. McGregor et al avaient montré, en Gambie, que les enfants nés de femmes ayant une infection placentaire palustre avaient une diminution du poids moyen de naissance d'environ 170 grammes comparativement aux enfants nés d'un placenta sain (McGregor, Wilson et al. 1983). Depuis, cette association a été confirmée à de nombreuses reprises (revue dans (Guyatt and Snow 2004).

Cependant, des études faites sur l'infection palustre périphérique survenant au cours de la grossesse ont également montré une association avec le RCIU, en Asie (Luxemburger, McGready et al. 2001) ou en Amérique du Sud (Tobon-Castano, Solano et al. 2011). Si l'importance de l'infection placentaire n'est aujourd'hui plus discutée, le rôle que pourrait

jouer les infections périphériques de la femme enceinte reste débattu. Cependant, il semble de plus en plus admis que ces infections périphériques, qu'elles soient précoces ou qu'elles se produisent en fin de grossesse, pourraient être associées également à une diminution du poids de naissance (Cottrell, Mary et al. 2007). De plus il est montré que les infections périphériques survenant au cours de la grossesse sont également associées à la survenue d'une infection placentaire (Cottrell, Mary et al. 2005; Cottrell, Deloron et al. 2006).

Menendez et al, ont mis en évidence en Tanzanie au cours d'analyses anatomo-pathologiques de placenta infectés une infiltration inflammatoire massive de mononucléaires à l'intérieur des villosités placentaires. Ils concluent que cette infiltration inflammatoire est responsable du dysfonctionnement et de l'insuffisance placentaire qui conduit au RCIU observé dans les cas d'infection placentaire palustre (Menendez, Ordi et al. 2000).

L'Organisation Mondiale de la Santé a émis des recommandations spécifiques pour une prise en charge du paludisme au cours de la grossesse en vue de prévenir la restriction et le ralentissement de la croissance fœtale (WHO 2004). Cette stratégie, le traitement préventif intermittent (TPIg), telle que prévue initialement (deux doses de traitement curatif au cours de la grossesse) est actuellement probablement moins efficace et devrait être remplacée par une dose curative mensuelle. Cette dernière recommandation sera certainement plus efficace pour lutter contre les infections périphériques survenant au cours de la grossesse.

#### **3.4.1.4 Anémie**

L'anémie au cours de la grossesse est très néfaste pour la femme enceinte et le fœtus. Sa prévalence dans les PED est extrêmement élevée et au Bénin elle dépasse 50% (Huynh, Fievet et al. 2011; Ouedraogo, Koura et al. 2012). L'anémie gestationnelle peut avoir de nombreuses origines, nutritionnelles, infectieuses et génétiques (drépanocytose, thalassémie, ovalocytose et déficit en Glucose-6-phosphate déshydrogénase). Deux causes semblent particulièrement importantes :



- L'anémie par carence nutritionnelle, liée à un déficit en micronutriments tels que fer, folates, vitamine B12, vitamine A.
- L'anémie de type inflammatoire essentiellement d'origine infectieuse. On peut citer les infections parasitaires helminthiques (l'ankylostomose, l'ascaridiose et la trichocéphalose), le paludisme, la schistosomiase, le VIH.

L'anémie gestationnelle entraîne beaucoup de complications dont l'une des plus importantes pourrait être la survenue d'un faible poids de naissance par le biais d'une mauvaise croissance intra-utérine en relation avec une perturbation de la circulation sanguine foeto-placentaire qui réduit les apports en micronutriments et en oxygène. Cependant, si plusieurs études ont mis en relief le lien entre anémie et FPN (Bondevik, Lie et al. 2001; Malhotra, Sharma et al. 2002; Hamalainen, Hakkarainen et al. 2003; Levy, Fraser et al. 2005; Shobeiri F 2006), d'autres ne le retrouvent pas.

Pour certains auteurs, il est insuffisant de faire un lien direct entre anémie et poids de naissance mais il est essentiel de prendre en compte 2 facteurs : la sévérité et le délai d'apparition de l'anémie. Xiong et al ont pointé du doigt ces divergences à travers une méta-analyse qui a montré que l'anémie de la mère en début de grossesse n'était pas associée à un risque de RCIU, OR=1,01 [0,73-1,38] (Xiong, Buekens et al. 2000).

Les résultats d'une étude récente menée au Bénin vont dans le même sens. L'objectif était d'évaluer la prévalence de l'anémie au cours de la grossesse et d'analyser sa relation avec le faible poids de naissance dans une cohorte de 1508 femmes enceintes. L'anémie sévère (taux d'hémoglobine <8g/dL) au 3<sup>ème</sup> trimestre était significativement liée à un risque plus grand de FPN (prevalence ratio=2,8, [1,4-5,6]). Au cours de cette étude, les auteurs n'ont pas trouvé de lien entre le risque de survenue de FPN et anémie maternelle modérée ou de gravité moyenne que ce soit au 1<sup>er</sup>, au 2<sup>ème</sup> trimestre et à l'accouchement (Bodeau-Livinec, Briand et al. 2011). Une autre étude récente, toujours au Bénin, s'est intéressée à l'anémie de

la femme enceinte au moment de l'accouchement et n'a pas retrouvé d'association avec la survenue d'un FPN (OR=1,2 ; 0,6-2,2) (Koura, Ouedraogo et al. 2012).

#### **3.4.1.5 Maladies chroniques**

Certaines maladies maternelles chroniques sont évoquées dans le risque de survenue du RCIU. Il s'agit de l'hypertension artérielle chronique, du diabète gestationnel, des maladies cardio-vasculaires, des maladies auto-immunes (Mandrizzato, Antsaklis et al. 2008).

Une des conséquences redoutables de l'hypertension artérielle gravidique est l'éclampsie. La vasoconstriction qui existe lors d'une éclampsie ou pré-éclampsie entraîne une mauvaise circulation sanguine foeto-placentaire et donc un mauvais apport de micronutriments et d'oxygène qui est responsable d'un RCIU (Easterling, Benedetti et al. 1991).

Le diabète gestationnel a une influence sur le poids de naissance. Le glucose traverse le placenta et la glycémie fœtale est en rapport direct avec la glycémie maternelle. Habituellement il est décrit des cas de macrosomies (gros bébés, poids de naissance supérieur à 4 Kg) en cas de diabète gestationnel. Cependant certains auteurs ont décrit qu'un diabète mal équilibré avec des fluctuations de la glycémie alternant hypoglycémie et hyperglycémie est responsable d'une baisse du glucose dans le sang du cordon et entraîne une mauvaise croissance fœtale (Scholl, Sowers et al. 2001).

#### **3.4.1.6 Faible niveau socio-économique**

Les femmes enceintes vivant en milieu défavorisé et ayant un faible niveau socio-économique sont plus à risque de donner naissance à des nouveau-nés en RCIU. Le faible niveau socio-économique peut être le reflet d'une situation financière difficile, responsable d'apports nutritionnels insuffisants chez la mère, mais qui peut également induire un mauvais

accès aux soins, en quantité et en qualité, notamment les soins obstétricaux et les consultations prénatales.

Une étude réalisée au Mexique et portant sur 158 nouveau-nés en FPN et 474 nouveau-nés de poids normal a relevé que l'environnement social et le niveau économique de la mère, ajusté sur de nombreuses autres covariables, contribuaient de façon significative au risque de survenue du RCIU. En effet les mères vivant avec un niveau socioéconomique faible avaient 2,7 fois plus de chances de donner naissance à un enfant en FPN par RCIU (Torres-Arreola, Constantino-Casas et al. 2005). Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude menée au Congo (Mabiala-Babela, Matingou et al. 2007).

#### **3.4.1.7 Parité et intervalle inter génésique**

La parité et l'âge sont fortement corrélés. Les mères primipares présentent un risque plus grand de donner naissance à des enfants en RCIU. Plusieurs hypothèses sont émises. Ces mères souvent très jeunes, ont parfois un utérus qui n'est pas encore complètement mature et capable de porter sainement une grossesse. Il peut parfois s'agir de femmes pubères ou à peine sorties de la puberté dont les réserves énergétiques et nutritionnelles sont incompatibles avec une grossesse et avec un apport adéquat au fœtus.

Dans leurs travaux, Thompson et al qui ont analysé les déterminants de RCIU dans une cohorte de 1714 nouveau-nés, ont trouvé que les mères primipares présentaient un risque plus grand de donner naissance à des enfants en RCIU, OR=1,34 [1,03-1,73], (Thompson, Clark et al. 2001). Ce résultat a été confirmé par les travaux de (Chandra, Schiavello et al. 2002).

Shah (Shah 2010) a mené une méta-analyse portant sur 41 études de suivi de femmes enceintes dont l'objectif était d'évaluer le déroulement et l'issue de la grossesse en fonction de la parité de la mère. Les principales variables d'intérêt étaient le poids de naissance, l'âge gestationnel et la croissance fœtale. Les femmes ont été classées en 3 catégories : les

primipares, les multipares et les grandes multipares. Les résultats ont montré que seules les femmes primipares avaient un risque significatif plus élevé de mettre au monde des nouveau-nés en FPN et en RCIU, OR=1,41 [1,26-1,58] et 1,89 [1,82-1,96] respectivement.

Le délai entre 2 grossesses successives est un facteur important aussi bien pour la santé de la mère que celle de l'enfant. L'intervalle intergénérisique semble jouer un rôle dans la survenue du RCIU qu'il soit trop court ou trop long. En effet après l'accouchement il faut du temps pour que l'utérus reprenne sa fonction normale et pour que la femme reconstitue ses réserves énergétiques et physiologiques. Quand ces conditions ne sont pas remplies, la croissance fœtale est pénalisée.

Conde-Agudelo et al ont réalisé une méta-analyse qui montrait que les femmes ayant eu une grossesse moins de 6 mois après la précédente avaient un risque plus grand d'avoir des nouveau-nés RCIU, OR=1,26 [1,18-1,33]. Le même constat est fait chez les femmes ayant eu une grossesse plus de 59 mois après la précédente (Conde-Agudelo, Rosas-Bermudez et al. 2006).

#### **3.4.1.8 *Consommation de tabac, de drogues et d'alcool***

La consommation, au cours de la grossesse, de tabac, d'alcool et toutes sortes de drogues est néfaste pour la santé du fœtus. En effet ces substances sont toxiques et nocives compromettant l'évolution de la grossesse et aboutissent à la naissance d'enfants en RCIU (Haustein 1999) ou porteurs de déficiences psychomotrices parfois sévères (Cnattingius 2004) (Jones, Robinson et al. 2006; Sant'Anna and Tosello 2006; Soscia, Tong et al. 2006).

Il est important de souligner qu'il semble exister un effet synergique entre consommation d'alcool et de tabac et qui augmente de façon considérable le risque de RCIU.

#### **3.4.2 Les causes placentaires**

Elles sont surtout liées à des malformations structurelles du placenta. Ces malformations sont congénitales et surviennent lors de la formation du tissu placentaire ; elles

peuvent toucher la position, l'insertion ou la forme du placenta. On peut citer : *placenta praevia*, *placenta circumvallate*, *placenta accrete*.

En dehors de ces causes congénitales on peut également citer des maladies acquises telles que le chorioangiome, l'infarctus du placenta, la vasculopathie oblitérante du lit placentaire, etc. (Mandrizzato, Antsaklis et al. 2008).

La principale conséquence est l'altération de la fonction physiologique du placenta avec une mauvaise nutrition du fœtus qui se retrouve ainsi en mauvaise croissance intra-utérine.

### **3.4.3 Les causes fœtales**

#### **3.4.3.1 Grossesses multiples**

Les grossesses multiples, parce qu'elles posent un problème d'apports nutritionnels et de place, représentent un facteur de risque de RCIU (Mandrizzato, Antsaklis et al. 2008). Lorsqu'il y a plusieurs fœtus, les réserves nutritionnelles de la mère se répartissent entre tous, aboutissant à un apport nutritionnel insuffisant pour chacun d'eux et responsable d'une mauvaise croissance intra utérine.

De plus la cavité intra utérine et amniotique est adaptée pour la croissance d'un fœtus. En cas de grossesse multi-fœtale, il manque de la place pour le développement harmonieux de chacun des fœtus.

#### **3.4.3.2 Infections**

On retrouve ici des infections intra utérines qui méconnues ou mal traitées se compliquent d'infection du liquide amniotique et d'infection fœtale. Ce sont des infections extrêmement graves qui pénalisent la croissance fœtale et comportent même un risque avéré de mort in utero (Resnik 2002; Mandrizzato, Antsaklis et al. 2008).

### **3.4.3.3 Malformations congénitales et anomalies génétiques**

Les malformations congénitales, qui peuvent survenir à n'importe quel stade de la formation et du développement de l'œuf et de l'embryon, sont nombreuses. Les anomalies génétiques les plus souvent incriminées sont : triploïdie, trisomie 13, trisomie 21 (encore appelée syndrome de Down), syndrome de Turner. (Resnik 2002; Mandruzzato, Antsaklis et al. 2008).

L'analyse des différentes causes de prématurité et de RCIU a permis de montrer, d'une part, que s'il existe des causes propres à chacun des mécanismes, prématurité et RCIU partagent également des causes communes. D'autre part ces causes peuvent avoir un impact plus grand dans tel ou tel mécanisme. Nous citerons quelques exemples. Le mauvais état nutritionnel de la mère et le faible niveau socioéconomique semblent plus incriminés dans la survenue du RCIU que de la prématurité. Les grossesses multiples et l'intervalle intergénésiq (trop court ou trop grand) interviennent plus dans la prématurité. Primiparité et multiparité sont associées à la prématurité alors que seule la primiparité est responsable de RCIU. Les maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle et le diabète gestationnel, la consommation d'alcool, de drogues et de tabac sont plus souvent responsables de RCIU que de prématurité. Enfin, l'infection palustre et l'anémie qui surviennent au cours de la grossesse entraînent plus volontiers une restriction de la croissance fœtale.

Quel que soit le mécanisme et sa cause, la naissance d'un enfant de faible poids l'expose à de nombreux risques, qu'il s'agisse de maladie, de décès précoce ou de troubles de la croissance.

## **IV- CONSEQUENCES DU FPN**

De manière générale les conséquences du FPN vont s'exprimer en termes de morbidité, de mortalité et de perturbation de la croissance. De plus, selon les mécanismes sous-jacents que nous venons de voir, les conséquences du FPN n'impactent pas la santé des enfants avec la même gravité.

### **4.1 Conséquences du faible poids de naissance sur la morbidité**

Le taux de morbidité indique le nombre de personnes malades par unité de population. Il peut s'agir d'incidence et dans ce cas il s'agit du nombre de nouveaux cas de maladie divisé par la taille de la population et la durée de la période d'observation de cette population. Il peut également s'agir de prévalence qui est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Pour une affection donnée, elle est calculée en rapportant à la population totale, le nombre de cas de maladies présents à un moment donné dans une population.

#### **4.1.1 Conséquences du FPN dû à une prématurité sur la morbidité**

Au Brésil une étude a été conduite pour évaluer les conséquences de la prématurité sur la santé des enfants en période néonatale et pendant les 3 premiers mois de vie. Les enfants de cette cohorte ont été recrutés en 2004 et parmi eux il y avait 447 prématurés représentant une prévalence de 10,8%. Les résultats ont montré que la prématurité était significativement associée à un risque plus élevé d'avoir un score d'APGAR inférieur à 7 à la 5<sup>ème</sup> minute de vie [RR=2,6 ; 1,4-4,9], d'être admis en soins intensifs néonataux [RR=1,6 ; 1,2-2,1] et d'être malade en période néonatale [RR=2,8 ; 2,3-3,5]. Dans cette étude la morbidité néonatale était évaluée sur des items tels que les détresses respiratoires, les infections, la survenue d'une hémorragie intraventriculaire ou d'une entérocolite ulcéro-nécrosante (Santos, Matijasevich et al. 2008).

Plus récemment et toujours au Brésil, Araujo et al ont fait une étude transversale avec des objectifs similaires chez des enfants recrutés entre août 2010 et août 2011. Pour chaque enfant prématuré identifié, 3 enfants nés à terme étaient appariés dans le groupe contrôle donnant une cohorte constituée au total de 239 prématurés et 698 nés à terme. Les enfants nés prématurés étaient significativement plus à risque d'avoir une maladie des membranes hyalines [OR=4,0 ; 3,6-4,5], de faire une tachypnée transitoire [OR=48,5 ; 19,3-122,5], d'avoir une pneumonie [OR=4,3 ; 1,6-11,5] et une hypoglycémie [OR=5,9 ; 3,6-9,5] et de présenter une apnée [OR=23,3 ; 5,3-102,6] et un score d'APGAR inférieur à 7 à la 5<sup>ème</sup> minute de vie [OR=2,7 ; 1,1-6,5]. Chez ces enfants le risque d'admission en soins intensifs néonataux et de réanimation néonatale était plus grand [OR=25,2 ; 16,2-39,1] et [OR=2,3 ; 1,5-2,4] respectivement (Araujo, Zatti et al. 2012).

Ces résultats ont été retrouvés par de nombreuses études (Hibbard, Wilkins et al. 2010) et ont fait l'objet récemment d'une très large revue de littérature portant sur 22 études et concernant au total 29.375.675 nouveau-nés entre 2000 et 2010. Il y avait un lien significatif entre prématurité et maladie des membranes hyalines [OR=17,3 ; 9,8-30,6], apnée [OR=15,7 ; 11,8-20,9], pneumothorax [OR=3,4 ; 1,8-6,4], septicémie [OR=5,6 ; 1,3-24,2], hémorragie intraventriculaire [OR=4,9 ; 2,1-11,7], entérocologie ulcéro-nécrosante [OR=7,5 ; 3,3-17,3], ictère néonatal [OR=5,0 ; 1,7-14,6]. Le risque d'hypoglycémie [OR=7,4 ; 3,0-18,1] et d'hypothermie [OR=10,8 ; 4,6-25,0] était aussi significativement plus élevés chez les nouveau-nés prématurés (Teune, Bakhuizen et al. 2011).

#### **4.1.2 Conséquences du FPN dû à un RCIU sur la morbidité**

Dans une étude réalisée en 1998 en Espagne, les auteurs (Nieto, Matorras et al. 1998) ont suivi de façon prospective une cohorte de nouveau-nés dont 185 en RCIU. En termes de morbidité, le RCIU était significativement associé à une asphyxie périnatale, des troubles du rythme cardiaque, à une acidose respiratoire néonatale et à une hypoglycémie néonatale. Sur



la base de l'index pondéral de Rohrer, 122 nouveau-nés étaient diagnostiqués RCIU symétriques et 63 RCIU asymétriques. Les auteurs ont également mis en évidence que par rapports aux RCIU symétriques, les RCIU asymétriques avaient un pourcentage plus élevé d'asphyxie périnatale (54% versus 32%,  $p=0,01$ ), de troubles du rythme cardiaque (37% versus 15%,  $p=0,01$ ), de complications néonatales précoces (40% versus 11%,  $p=0,001$ ), et étaient plus souvent en hypoglycémie (25% versus 4%,  $p=0,01$ ) (Nieto, Matorras et al. 1998).

Narchi et al en Angleterre ont travaillé sur un total de 6125 nouveau-nés dont 831 enfants diagnostiqués RCIU qui présentaient des fréquences plus élevées d'hypothermie (28%), d'hypoglycémie (33,8%), de septicémie (32%), d'hémorragie intra ventriculaire (39%), de maladies respiratoires chroniques (38% ) et d'entérocolite ulcéro-nécrosante (50%), que chez les enfants non RCIU (Narchi, Skinner et al. 2010).

Très récemment, Beckerath et al, en Australie, ont confirmé ce surplus de morbidité périnatale mais ils ont de plus mis en évidence, chez les enfants en RCIU, des troubles du développement neurologique et cognitif plus fréquents. En effet, ces troubles neurocognitifs étaient présents chez 24,7% des RCIU contre 5,6% des non RCIU ( $OR=5,5$ ) (von Beckerath, Kollmann et al. 2013). Les effets néfastes du RCIU sur la mémoire et la fonction cognitive ont été confirmés de même que des troubles du langage et de la fonction exécutive. Les auteurs ont également mis en évidence chez les enfants RCIU des difficultés d'apprentissage, un retard scolaire ainsi qu'un faible quotient intellectuel. Ces troubles sont indicateurs d'altération du fonctionnement du lobe frontal (Geva, Eshel et al. 2006), observations en accord avec les résultats d'études d'imagerie médicale qui font état d'altérations structurelles et fonctionnelles cérébrales chez les enfants RCIU (Makhoul, Soudack et al. 2004; Tolsa, Zimine et al. 2004).

#### **4.1.2.1 *Un cas particulier de conséquences liées au RCIU : l'origine fœtale des maladies chroniques à l'âge adulte, hypothèse de Barker***

Nous avons vu précédemment le rôle primordial de la nutrition maternelle au cours de la grossesse. En cas de sous nutrition maternelle, non seulement le poids de naissance de l'enfant peut-être affecté, mais cela peut aussi entraîner des modifications du métabolisme physiologique du fœtus et prédisposer ainsi l'enfant à certaines maladies chroniques dans sa vie adulte. Au nombre de ces maladies, on peut citer l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète sucré de type 2, les maladies coronariennes (Osmond and Barker 2000; Barker 2003). Selon Barker, le fœtus qui subit une carence d'éléments nutritifs développe des voies métaboliques alternatives afin de compenser ces carences. Ces voies alternatives peuvent perdurer et causer des dysfonctionnements physiologiques souvent à l'origine de ce type de pathologies.

## **4.2 Conséquences du faible poids de naissance sur la mortalité**

Le taux de mortalité est le nombre de décès sur une période donnée, classiquement 1 an, rapporté à l'ensemble de la population. Chez les enfants on distingue plusieurs types de mortalité : la mortalité néonatale est celle qui survient de la naissance jusqu'à 28 jours, elle peut être précoce (avant 7 jours) ou tardive (entre 7 et 28 jours) ; la mortalité périnatale regroupe la mortinatalité (les mort-nés, décès in utero après 22 SA) et la mortalité néonatale précoce ; la mortalité infantile couvre toute la 1<sup>ère</sup> année de vie de l'enfant.

### **4.2.1 Conséquences du FPN dû à une prématurité sur la mortalité**

Cette problématique est extrêmement importante en termes de santé publique puisque certains auteurs rapportent que 62% des décès en période néonatale précoce (Ngoc, Merialdi et al. 2006) et 75% (Yasmin, Osrin et al. 2001) des décès en période néonatale pourraient être attribués à la prématurité.

Ngoc et al ont réalisé une étude multicentrique portant sur près de 8.000 femmes enceintes et leur nouveau-nés dans 6 pays du Sud de divers continents (Argentine, Egypte, Inde, Pérou, Afrique du Sud et Vietnam). Ils ont retrouvé que la prématurité était non seulement la 1<sup>ère</sup> cause de décès périnataux, 28,7%, mais aussi qu'elle était le facteur de risque principal de mortalité néonatale précoce avec 62% des décès survenant au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie (Ngoc, Merialdi et al. 2006).

Au Bangladesh, Yasmin et al ont étudié une cohorte de 776 enfants recrutés à la naissance et suivis de façon prospective pendant 1 mois dans le but d'évaluer la mortalité néonatale. Là encore la prématurité était impliquée dans 75% des décès néonataux (Yasmin, Osrin et al. 2001).

En Afrique le même constat est fait comme le montre une méta analyse récente conduite par Marchant et al (Marchant, Willey et al. 2012) à partir de 4 bases de données nationales provenant d'Ouganda, du Kenya et 2 venant de la Tanzanie. Dans ce travail, 52% des décès néonataux étaient survenus chez des prématurés ou des « petits pour l'âge gestationnel ». Les enfants prématurés nés avant 34 SA, mais également les prématurés modérés (34 -36 SA), avaient un risque de décès significativement plus élevé que ceux nés à terme OR=58,7 [28,4-121,4] et OR=19,8 [8,3-47,4] respectivement (Marchant, Willey et al. 2012).

Dans l'étude récente rapportée par Katz et al (Katz, Lee et al. 2013) sur des données recueillies entre 1982 et 2010 à partir de 20 études de cohorte et portant sur plus de 2 millions de naissances vivantes dans les pays en développement, le risque relatif (RR) de mortalité néonatale et post-néonatale était respectivement de 6,82 [IC 3,56-13,07] et 2,50 [IC 1,48-4,22] chez les nouveau-nés prématurés par rapport aux nouveau-nés à terme. Les auteurs ont également mis en évidence des différences de RR de mortalité globale selon le degré de

prématurité, 3,05 [IC 2,02-4,60] chez les prématurés entre 34 et 37 SA et 28,82 [IC 15,51-53,56] chez ceux nés avant 32 SA.

Ces constatations se retrouvent également dans les pays du nord. Kramer et al (Kramer, Demissie et al. 2000) ont analysé les données issues des registres de naissance et de décès des nouveau-nés provenant des USA durant la période 1985-1995 et du Canada durant les périodes 1985-1987 et 1992-1994. Chez les enfants prématurés nés entre 32 et 33 SA le risque relatif de mortalité néonatale et post néonatale était de 6,6 [6,1-7,0] aux USA et de 15,2 [13,2-17,5] au Canada ; la fraction étiologique de la prématurité sur ces décès était de 3,2% à 32 SA et de 4,8% à 33 SA. Parmi les prématurés nés entre 34 et 36 SA, le risque relatif était plus faible mais significatif : 2,9 [2,8-3,0] aux USA et 4,5 [4,0-5,0] au Canada ; la fraction étiologique correspondante était de 6,3% et 8% à 34 et 36 SA respectivement. Ils en ont conclu que la prématurité même lorsqu'elle est modérée, induit un risque relatif élevé de décès aussi bien en période néonatale que post néonatale (Kramer, Demissie et al. 2000).

#### **4.2.2 Conséquences du FPN dû à un RCIU sur la mortalité**

Dans les pays en développement, la situation est extrêmement préoccupante puisque globalement 60 à 80% des nouveau-nés qui décèdent durant la période néonatale sont des enfants nés avec un FPN et majoritairement lié à un RCIU (Lawn, Cousens et al. 2005). Ces données sont issues de 45 registres de naissance et concernent 96.797 décès néonataux.

Dans une revue portant sur 12 bases de données issues aussi bien des pays en développement que des pays du Nord, Ashworth (Ashworth 1998) a analysé les données de mortalité néonatale chez des nouveau-nés RCIU en fonction du poids de naissance. Dans cette étude le RCIU était défini par défaut chez les enfants nés à terme et pesant moins de 2500 grammes. Les résultats font ressortir que par rapport aux autres enfants, les enfants nés RCIU pesant entre 2000 et 2499 g présentaient un risque de décès néonatal quatre fois plus élevé que ceux pesant entre 2500 et 2999 g. Ce risque était estimé dix fois plus élevé par rapport aux enfants

pesant entre 3000 et 3499 g. Le risque de décès post-néonatal chez les enfants RCIU était également plus élevé, 2 fois plus que chez les nouveau-nés pesant 2500-2999g et 4 fois plus que chez ceux pesant 3000-3499g (Ashworth 1998). Toutefois, à notre avis, la définition du RCIU telle que retenue par les auteurs n'est pas optimale et les résultats de cette étude en particulier doivent être considérés avec prudence.

Le même type d'association a été retrouvé aux Etats-Unis (Boardman, Powers et al. 2002) par un travail basé sur les données issues d'une enquête longitudinale ayant duré 10 ans (1986-1996), « The National Longitudinal Survey of Youth-Child Data ». Après prise en compte des facteurs sociaux et économiques, les auteurs ont trouvé que chez ces nouveau-nés RCIU, le risque de mortalité était nettement plus élevé chez les enfants de très faible poids de naissance (<1500g) comparé au risque observé chez les enfants pesant entre 1500-2499g.

Les mêmes constatations sont retrouvées dans de nombreuses études menées dans divers régions du monde, en Angleterre (Gardosi, Mul et al. 1998), aux Etats-Unis sur plus de 16 millions d'enfants (Kristensen, Salihu et al. 2007) ou encore très récemment en Australie (von Beckerath, Kollmann et al. 2013).

### **4.3 Conséquences du faible poids de naissance sur la croissance**

L'anthropométrie concerne la mesure des particularités dimensionnelles d'un Homme. Ces mesures sont faciles et rapides à faire et permettent d'évaluer et d'apprécier la croissance, le développement staturo-pondéral et l'état nutritionnel. Elles sont utiles pour caractériser les individus malades et, lorsqu'elles sont réalisées à la naissance, les mesures anthropométriques permettent la détection et l'identification des nouveau-nés à risque. Les mesures anthropométriques les plus couramment réalisées sont : le poids, la taille, le périmètre crânien, le périmètre brachial. La circonférence abdominale et le tour de poitrine sont aussi parfois utilisés.

Le poids et la taille permettent de définir un indice largement répandu et utilisé. L'indice de masse corporelle (IMC) ou index de QUETELET est l'un des indicateurs les plus anciens ; il a en effet été décrit pour la 1<sup>ère</sup> fois dans les années 1830-1850 par Adolphe Quételet un scientifique mathématicien belge. Il est égal au rapport du poids en kilogramme sur la taille en mètre au carré. C'est un indicateur qui permet d'estimer la corpulence d'un individu chez les adolescents, les adultes et les personnes âgées; toutefois il échoue à différencier la masse grasse de la masse musculaire ou osseuse. Sa valeur normale est comprise en 18,5 et 25 Kg/m<sup>2</sup>.

≤16 : carence énergétique sévère

Entre 16 et 17 : carence énergétique modérée

Entre 17 et 18,4 : carence énergétique marginale

≥18,5 et ≤25 : état normal

De façon générale il est recommandé que 2 mesures soient faites par 2 opérateurs différents et en cas de discordance, une 3<sup>ème</sup> mesure est faite.

Ces mesures servent à calculer des indices anthropométriques en utilisant les valeurs d'une population de référence définie. L'indice est plus utile et plus robuste que la mesure brute car il représente une association de mesures ; il donne donc un sens à la mesure et permet son interprétation. Il permet également des comparaisons à l'échelle des populations car il s'exprime sous la forme de Z-scores.

### ***Méthode de calcul des indices anthropométriques***

Le Z-score est un score d'écart-type. Il représente l'éloignement par rapport à la valeur centrale de la population de référence et se calcule par la formule suivante :

$$Z = (x - \mu) / \sigma$$

Où ( $\mu$ ) et ( $\gamma$ ) représentent respectivement la moyenne et l'écart type de la mesure dans la population de référence, et ( $x$ ) représente la mesure faite sur l'individu. La méthode de calcul est la même pour tous les indices.

Lorsque le z-score est compris entre (-2) et (-3) déviations standard on parle de malnutrition modérée. Lorsqu'il est inférieur à (-3) on parle de malnutrition sévère.

### ***Indices anthropométriques existants***

Il existe différents types d'indices anthropométriques.

#### ***Taille-pour-âge z-score (en anglais HAZ pour Height-for-Age)***

Il donne une information sur la croissance et l'envergure du squelette. Lorsqu'il est faible ( $< -2$ ), cet indice est le signe d'un retard de croissance et caractérise une malnutrition chronique.

#### ***Poids-pour-âge z-score (en anglais WAZ pour Weight-for-age)***

Il renseigne sur l'ensemble de la masse de l'individu. Un poids-pour-âge z-score bas signifie une insuffisance pondérale. Il s'observe en situation de malnutrition aigue ou chronique ou les deux.

#### ***Poids-pour-taille z-score (en anglais WHZ pour Weight-for-height)***

Il mesure l'émaciation (ou maigreur) et est le signe d'une malnutrition aigue lorsqu'il est inférieur à - 2.

#### ***IMC-pour-âge z-score***

Il permet de comparer et d'analyser l'indice de masse corporelle par catégorie d'âge.

#### ***Périmètre crânien-pour-âge z-score***

C'est une indication du volume du cerveau et de l'espace céphalo-rachidien. Il est utile lors de l'évaluation neurologique de l'enfant.

#### ***Périmètre brachial-pour-âge z-score***

De façon générale il sert à évaluer l'état nutritionnel et est aussi souvent utilisé comme proxy du poids de naissance spécialement dans les populations défavorisées où l'âge gestationnel est

inconnu et où il n'existe pas de pèse personne. Lorsqu'il est faible il signe une malnutrition aigue.

D'autres indices existent, on peut citer Pli cutané du triceps, Pli cutané sous scapulaire.

Les indices anthropométriques les plus couramment utilisés pour évaluer l'évolution staturo-pondérale et le statut nutritionnel de l'enfant sont : « taille-pour-âge z-scores », « poids-pour-taille z-score », et « poids-pour-âge z-score ».

Dans ce travail de thèse nous avons utilisé les 2 premiers, « taille-pour-âge z-scores » et « poids-pour-taille z-score », dans leur dénomination anglosaxone HAZ et WHZ respectivement.

#### **4.3.1 Conséquences du FPN dû à la prématurité sur la croissance**

La prématurité a un impact négatif sur le développement staturo-pondéral à long terme des enfants. Comparés aux enfants nés à terme, les enfants prématurés nés avec un faible poids de naissance grandissent moins bien, sont décrits comme plus maigres, plus petits et plus chétifs.

Pour analyser le devenir de nouveau-nés prématurés, Clark et al. (Clark, Thomas et al. 2003) ont mené une étude rétrospective entre janvier 1997 et décembre 2000 sur un total de 24.371 nouveau-nés prématurés dont l'âge gestationnel était compris entre 23 et 34 semaines d'aménorrhée. Le retard de croissance évalué sur plusieurs paramètres a été mesuré au moment de la sortie d'hôpital après une hospitalisation qui a duré entre 3 et 6 mois post accouchement. Les prématurés présentaient un retard de croissance touchant la taille, le poids et le périmètre crânien dans 34%, 28% et 16% des cas respectivement. De plus, la sévérité du retard de croissance était inversement liée à l'âge gestationnel (Clark, Thomas et al. 2003). Les résultats de cette étude sont reportés dans le tableau 6.



**Tableau 6** : Répartition du retard de croissance selon l'âge gestationnel sur le poids, la taille et le périmètre crânien.

Age gestationnel en semaines	Effectif	Retard de croissance sur le poids (N)	%	Retard de croissance sur la taille (N)	%	Retard de croissance sur le périmètre crânien (N)	%
23	100	66	71	76	93	43	46
24	313	191	64	206	80	134	47
25	509	304	62	353	84	195	41
26	708	361	54	407	72	212	32
27	856	384	46	448	67	211	26
28	1.104	438	41	498	56	223	21
29	1.317	454	35	499	47	234	19
30	1.743	534	31	535	38	252	15
31	2.396	632	27	583	32	311	14
32	3.521	793	23	641	25	378	12
33	5.166	1.140	22	772	22	534	12
34	6.638	1.488	23	787	20	648	13
<b>Total</b>	<b>2.4371</b>	<b>6.785</b>	<b>28</b>	<b>5.805</b>	<b>34</b>	<b>3.375</b>	<b>16</b>

*Sources: Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates.(Clark, Thomas et al. 2003).*

Le même type d'enquête a été conduit pendant 7 ans, entre 1995 et 2001, en Israël portant sur 5.977 nouveau-nés entre 24 et 34 semaines d'âge gestationnel. La croissance était évaluée sur la base du calcul de l'indice anthropométrique WAZ et le retard de croissance sévère défini pour un WAZ inférieur à (-2) contrairement au seuil classiquement admis pour un retard de croissance sévère qui est (-3) Z-score. Dans les résultats de cette étude on note que 10,6% des enfants ont présenté un retard de croissance sévère tel que défini par les auteurs (Marks, Reichman et al. 2006).

Des résultats similaires sont décrits par Cooke et al dans une étude en Angleterre portant sur 659 nouveau-nés prématurés recrutés pendant 24 mois de janvier 1998 à décembre 1999 dans des hôpitaux se distinguant par leur capacité de prise en charge. Ici l'objectif était de quantifier le degré de retard de croissance postnatal en fonction de la gravité de la prématurité. Le degré de retard de croissance a été défini par la différence entre le Z-score WAZ à la sortie et le Z-score WAZ à la naissance. Les mesures anthropométriques ont été comparées à la courbe de référence « British Foundation Growth Standard ». En comparant les enfants hospitalisés dans un hôpital disposant d'un service de réanimation néonatale (grands prématurés) à ceux dans des hôpitaux moins équipés (prématurés modérés), les auteurs ont noté une différence significative de gain de poids d'environ 60% ( $p < 0,001$ ) et de degré de retard de croissance postnatale de 300% ( $p < 0,001$ ) en défaveur des grands prématurés (Cooke, Ainsworth et al. 2004).

Aux USA (Dusick, Poindexter et al. 2003) et dans de nombreux autres sites des études similaires démontrent le mauvais développement staturo-pondéral lié à la prématurité (Hack, Schluchter et al. 2003) ; (Brandt, Sticker et al. 2005) ; (Euser, Finken et al. 2005; Farooqi, Hagglof et al. 2006). Le tableau 7 récapitule ces résultats.

**Tableau 7** : Résultats de quelques études.

Auteurs	Pays d'étude	Taille d'échantillon	Age gestationnel moyen (SA)	Durée de suivie	HAZ score	WHZ score
Fewtrell, 2000	Angleterre	765	31	18 mois	-0,91	
				8 ans	-0,47	
				9 ans	-0,44	
Niklasson, 2003	Suède	52	27	40 semaines	-1,08	-0,19
				6 mois	-1,07	-1,73
				3 ans	-0,60	-0,88
				7 ans	+0,009	-0,02
Saigal, 2006	Canada	82 filles	27,2	1 an	-1,04	-1,96
				2 ans	-0,77	-1,68
				8 ans	-0,94	-1,05
				16 ans	-0,59	-0,24
Saigal, 2006	Canada	65 garçons	27	1 an	-1,59	-2,49
				2 ans	-0,92	-1,90
				8 ans	-0,84	-1,05
				16 ans	-0,46	-0,53
Trebar, 2007	Allemagne	1.320	29,2	2 ans	-0,69	-1,28
				4 ans	-0,93	-1,32
				6 ans	-0,62	-0,85
Hovi, 2007	Finlande	166	29,2	40 semaines		-2,6
Bracewell, 2008	Angleterre, Finlande	241	24	6 ans	-0,97	-1,18
Hack, 2003		103 garçons		20 ans	-0,44	-0,35
		92 filles			-0,26	0,26
Doyle, 2004	Australie	42		20 ans	-0,52	
Brandt, 2005	Allemagne	21		23 ans	-1,02	
Euser, 2005	Hollande	216 filles	< 32	19 ans	-0,60	-0,48
Euser, 2005	Hollande	187 garçons	< 32	19 ans	-0,55	-0,41
Farooqi, 2006	Suède	83	< 26	11-12 ans	-0,53	-0,15

S'il existe bien un retard de croissance chez les enfants nés prématurés, on observe souvent un rattrapage staturo-pondéral qui intervient assez rapidement pendant les premiers mois et la première année de vie. Gianni et al ont comparé la croissance pondérale à terme et à 1 mois d'âge corrigé dans une cohorte de 49 nouveau-nés prématurés dont le poids moyen de naissance était de 2.496 (330) grammes. Chez les enfants prématurés, le poids moyen mesuré à terme corrigé était de 3.396g (390) versus 3.074 (409) chez 40 enfants non prématurés, ce qui représente une croissance pondérale de 322 grammes. A 1 mois d'âge corrigé, les poids moyens mesurés étaient de 4.521 (398) versus 4.235g (673) correspondant à une croissance pondérale de 286 grammes (Gianni, Roggero et al. 2012).

Ces résultats sont concordants avec ceux de Johnson qui montrent même un rattrapage encore plus précoce dans une méta-analyse de données collectées en Europe, en Australie et en Amérique du nord. A terme corrigé, le groupe prématuré avait un pourcentage significativement plus élevé de masse grasse (Johnson, Wootton et al. 2012).

#### **4.3.2 Conséquences du FPN dû à un RCIU sur la croissance**

Tout comme la prématurité, le RCIU est aussi associé à une mauvaise évolution staturo-pondérale.

Dans une étude assez ancienne analysant la croissance de la naissance à 1 an de vie d'une cohorte de 205 nouveau-nés, il a été montré que les 59 enfants nés RCIU étaient significativement plus petits et plus maigres que les 146 autres enfants non RCIU (Villar, Belizan et al. 1982).

Ce retard de croissance peut s'observer très tôt. A Lagos au Nigeria, Olusanya et al (Olusanya 2010) ont mené une enquête transversale sur une cohorte de nouveau-nés recrutés entre 2005 et 2008 pour évaluer l'impact du RCIU à une semaine de vie sur la croissance mesurée par 4 indices anthropométriques, taille-pour-âge, périmètre-crânien-pour-âge, poids-

pour-âge et poids-pour-taille. Sur l'ensemble de ces 4 indices, leurs résultats ont montré une association entre RCIU et retard de croissance caractérisée par un z-score  $<-2$  ( $p<0,001$ ). Ces résultats ont été confirmés plus tard dans cette même cohorte à l'âge de 3 mois (Olusanya, Wirz et al. 2010).

Des résultats comparables évalués sur divers indices anthropométriques ont été décrits au Kenya (Bloss, Wainaina et al. 2004) et en Ethiopie (Medhin, Hanlon et al. 2010).

A plus long terme et toujours dans un pays du Sud, Maleta et al ont montré, au cours d'une étude prospective de la naissance à 3 ans portant sur 767 enfants au Malawi qu'en moyenne, à l'âge de 3 ans les enfants RCIU pesaient 2,3Kg de moins et mesuraient 10,5 cm de moins que la population de référence CDC 2000 (Maleta, Virtanen et al. 2003).

Un suivi beaucoup plus long a été effectué sur des enfants américains confirmant que ce retard de croissance pouvait perdurer à long terme. Dans cette étude, Hack et al (2003) ont suivi de façon prospective et jusqu'à l'âge de 20 ans une cohorte d'enfants nés avec un FPN composée de 103 garçons (18% en RCIU) et 92 filles (22% en RCIU). Le groupe témoin était composé de 101 garçons et 107 filles non-RCIU et nés avec un poids de naissance normal. Les indices, WHZ et HAZ, ont été calculés à la naissance, à 8 mois, à 10 mois, à 20 mois, à 8 ans et à 20 ans. Les auteurs ont observé qu'à 20 ans, les enfants de sexe masculin nés avec un RCIU étaient significativement plus maigres et plus petits que les autres, 32% versus 6% et 21% versus 4% respectivement (Hack, Schluchter et al. 2003).

Les enfants RCIU rattrapent également en partie au cours des deux premières années de vie leur retard par rapport aux enfants nés avec un poids normal. Cependant ce rattrapage n'est pas suffisant pour combler le déficit de départ. Cette conclusion est décrite depuis de nombreuses années par (Martorell, Ramakrishnan et al. 1998) dans une méta analyse qui a montré que les enfants nés avec un RCIU restaient plus petits (en moyenne 5 cm de moins) et plus maigres (en moyenne 5 Kg de moins) que les autres enfants à l'âge adultes. Un constat

similaire a été fait beaucoup plus récemment par Berckerath et al qui ont retrouvé 21,2% de retard de croissance à 2 ans chez les enfants RCIU contre 7,4% chez les autres enfants, OR=3,4 (von Beckerath, Kollmann et al. 2013).

A l'issue de cette revue de littérature sur les conséquences du faible poids de naissance, l'importance de la détermination et de la connaissance précises du mécanisme sous jacent se révèle avec encore plus d'acuité. En effet nous avons pu constater que, certes les conséquences s'observent sur les mêmes plans, mais elles impactent la santé de l'enfant à des degrés divers, avec une sévérité variable. Concernant la mortalité, le RCIU semble augmenter le risque de mort *in utero*, la mortalité périnatale et infantile alors que la prématurité est surtout responsable de mortalité néonatale et néonatale précoce. La morbidité rencontrée chez les enfants prématurés est plus forte en période néonatale tandis que le RCIU est responsable d'une morbidité périnatale et infantile mais aussi d'une morbidité à plus long terme (exemple l'hypothèse de Barker). Les troubles du langage, du développement neurologique et cognitif sont plus sévères chez les enfants en RCIU que chez les prématurés. Enfin concernant la croissance, chez les enfants RCIU le retard de croissance postnatal semble plus sévère, plus marqué et persiste plus longtemps malgré un rattrapage qui s'opère un peu tardivement, en général après la première année de vie et qui de toute façon se révèle insuffisant. Par contre chez les prématurés, le retard de croissance staturo-pondéral existe aussi mais est moins sévère, moins marqué et surtout le rattrapage est plus précoce et commence au cours des premiers mois ou de la première année de vie. Chez les prématurés le rattrapage staturo-pondéral peut parfois être suffisant (en cas de prématurité modérée ou légère), alors que le rattrapage observé dans le RCIU est quasiment toujours insuffisant de sorte que ces enfants conservent à l'âge adulte un statut anthropométrique plus faible.

# PROBLEMATIQUE

La grande majorité des nouveau-nés de faible poids naissent dans les pays en développement, notamment en Asie et sur le continent africain. Le faible poids de naissance est donc encore une réelle charge pour ces pays et occupe une place prédominante parmi les problèmes urgents de santé publique auxquels ces pays doivent faire face.

Le poids de naissance est un puissant prédicteur de l'état de santé, de la survie et de la croissance de l'enfant ; il est aussi un indicateur majeur des événements pathologiques que la mère a pu subir avant et pendant la grossesse.

Le faible poids de naissance, nous l'avons vu, survient principalement par 2 mécanismes physiopathologiques pouvant agir indépendamment ou de façon conjointe. La complexité du problème lié au FPN s'explique en partie par cette particularité et la prise en compte de cette complexité nécessite la reconnaissance et l'analyse distincte de l'un et l'autre de ces mécanismes. Ainsi, qu'il s'agisse des facteurs de risque de FPN, de leurs conséquences et de leur gravité sur la santé des enfants, des méthodes de prévention et de lutte ou encore du suivi et de la surveillance à court et moyen termes de ces enfants, tout cela diffère selon que le mécanisme en jeu est une prématurité ou un retard de croissance intra utérin.

La répartition géographique de ces mécanismes est très disparate. Alors que le FPN est principalement causé par une prématurité dans les pays développés, le retard de croissance intra utérin est de loin la cause principale dans les pays en développement. Ainsi, ces régions ne luttent pas de la même façon contre le FPN. Au sein même des PED il y a une incontestable hétérogénéité géographique du retard de croissance qui est beaucoup plus fréquent en Asie qu'en Afrique. Si l'on peut comprendre que dans les pays développés les progrès technologiques et la qualité des soins en néonatalogie permettent de voir naître de grands prématurés, l'inégalité de prévalence du RCIU entre l'Afrique et l'Asie soulève des questions et justifie de mener des études approfondies en Afrique.

Le RCIU ou la prématurité partagent de toute évidence des causes communes mais le degré d'association n'est pas le même et un facteur de risque commun peut avoir un poids et un impact différents. Donnons 3 exemples. Le mauvais état nutritionnel de la mère impacte plus fortement le RCIU que la prématurité. Lorsqu'on s'intéresse à la parité, on note que les mères primipares sont plus à risque de RCIU tandis que la prématurité peut toucher primipares et multipares. Troisièmement le paludisme gestationnel surtout dans les zones à forte endémicité est plus responsable d'altération de la croissance fœtale que d'accouchements prématurés. On voit donc bien qu'il est important d'étudier séparément les 2 mécanismes de FPN.

Cette variabilité concernant les causes se retrouve sur les conséquences du FPN sur la santé des enfants qui dépendent également du mécanisme en cause. Mais, même lorsque ces conséquences sont du même ordre, l'impact ou le degré de sévérité peut être différent. Les taux de mortalité in utero, de mortalité périnatale et de mortalité infantile sont plus élevés chez les enfants nés en RCIU alors que les nouveau-nés prématurés courent un plus grand risque de mourir durant les 28 premiers jours et plus spécifiquement durant la période néonatale précoce. A court et moyen termes les enfants nés en RCIU souffrent de troubles du langage et de troubles du développement cognitif plus sévères. Le rattrapage staturo-pondéral postnatal peut s'opérer plus rapidement dans la prématurité alors qu'il survient tardivement et est insuffisant dans le RCIU. A plus long terme, la conséquence majeure du RCIU est décrite dans l'hypothèse de Baker qui stipule que certaines maladies métaboliques chroniques à l'âge adulte telles que l'hypertension artérielle, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète sucré de type 2, les maladies coronariennes seraient préprogrammées lors de la vie fœtale.

Mais il est peut être erroné ou insuffisant de ne voir les conséquences de la prématurité et du RCIU que sous le seul angle du FPN, pour deux raisons essentielles. D'une part il existe des nouveau-nés qui sont prématurés ou ont vécu un épisode de RCIU mais qui, pesant plus



de 2500 grammes ne sont pas considérés comme de faible poids. D'autre part la relation entre le FPN, la prématurité et le RCIU est intimement corrélée au seuil de définition, 2500 grammes, du FPN qui comme on l'a vu est discutable et discuté. Le FPN prend-t-il en compte tous les enfants à risque ? On peut donc en toute légitimité s'autoriser à investiguer les conséquences du RCIU et de la prématurité indépendamment de l'existence ou non d'un FPN. Une étude distincte de ces 2 mécanismes est dès lors nécessaire.

Cette vaste problématique sera abordée dans cette thèse en 2 parties. La 1<sup>ère</sup> partie sera consacrée aux facteurs de risque. Nous allons rechercher les facteurs de risque de FPN, de prématurité et de RCIU. Nous analyserons la part des facteurs de risque de prématurité et de RCIU qui interviennent dans la survenue du FPN. Nous verrons si ces facteurs de risque ont un effet propre sur le FPN et quelles implications cela pourrait avoir sur les politiques de santé publique. Ce travail a fait l'objet d'un article dans la revue *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*.

Dans la 2<sup>ème</sup> partie de thèse nous avons analysé la croissance des nouveau-nés de 0 à 18 mois et les facteurs qui influencent cette croissance. Une réflexion a été faite sur les enfants prématurés et les enfants RCIU indépendamment du fait qu'ils soient ou non nés avec un FPN. Cette analyse de croissance a été faite en tenant compte des apports nutritionnels durant la période de suivi. Etant donné que la morbidité peut entraîner des troubles de la croissance et que les enfants nés avec un FPN ont une morbidité plus élevée, il est pertinent et cohérent que pour toute analyse d'évolution staturo-pondérale, prise en compte soit faite des données de morbidité de l'enfant. Dans notre étude réalisée en zone d'endémie palustre, nous avons intégré dans nos analyses les accès palustre simples contractés par l'enfant de 0 à 18 mois. Ces résultats ont été publiés dans le journal *Acta Tropica*.

# MATERIEL ET METHODES

## I. Contexte générale de l'étude

La présente thèse s'est déroulée dans le cadre plus général d'un programme de recherche sur les déterminants génétiques, biologiques et environnementaux des premières infections palustres au cours des 18 premiers mois de vie des enfants au Bénin. C'est un projet qui a obtenu un financement de l'ANR en 2006. Au cours de ce programme, une cohorte de 656 nouveau-nés a été constituée entre juin 2007 et juillet 2008 et le suivi des enfants s'est achevé en janvier 2010.

Pour atteindre les deux objectifs de ce travail il a été nécessaire de définir deux protocoles d'analyses portant chacun sur un échantillon différent. Nos analyses vont donc s'articuler en 2 parties :

1<sup>ère</sup> partie : recherche des facteurs de risque de survenue du FPN et implication des facteurs de risque de prématurité et de RCIU dans ce risque de survenue. Il s'agit d'une étude transversale reposant sur les données recueillies à la naissance de l'enfant.

2<sup>ème</sup> partie : analyse de l'évolution staturo-pondérale des enfants en tenant compte du FPN, de la prématurité et du RCIU. Il s'agit d'une étude longitudinale portant sur la période s'étalant de la naissance au 18<sup>ième</sup> mois de vie de l'enfant.

Dans ce chapitre je présenterai successivement ma population d'étude, les modalités du recueil des données à l'accouchement et durant le suivi des enfants. La définition (et éventuellement la construction) et le codage des variables ainsi que la stratégie générale d'analyse seront ensuite exposées.

## **II. Généralités sur le Bénin**

Le Bénin est un pays situé en Afrique de l'Ouest. Il s'étend sur une superficie de 114.762 km<sup>2</sup> et compte près de 10 millions d'habitants (9.983.884) selon le rapport du 4<sup>ème</sup> recensement général de la population et de l'habitation (RGPH4) qui s'est déroulé entre le 11 mai et le 31 mai 2013. La grande majorité de la population vit en milieu rural.

### ***2.1 Indicateurs socio-économiques***

Selon le rapport du développement humain 2010 du Programme des nations unies pour le développement, un tiers de la population béninoise vit en dessous du seuil de pauvreté. L'espérance de vie à la naissance est de 62,3 ans. Le taux d'alphabétisation des 15-24 ans est de 45,6%. Le produit intérieur brut (PIB) par habitant est de 1506 \$ et le Bénin se place au 134e rang sur 177 pays pour son indicateur de développement humain, indicateur basé sur plusieurs facteurs tels que l'espérance de vie, le niveau d'éducation et le niveau de vie.

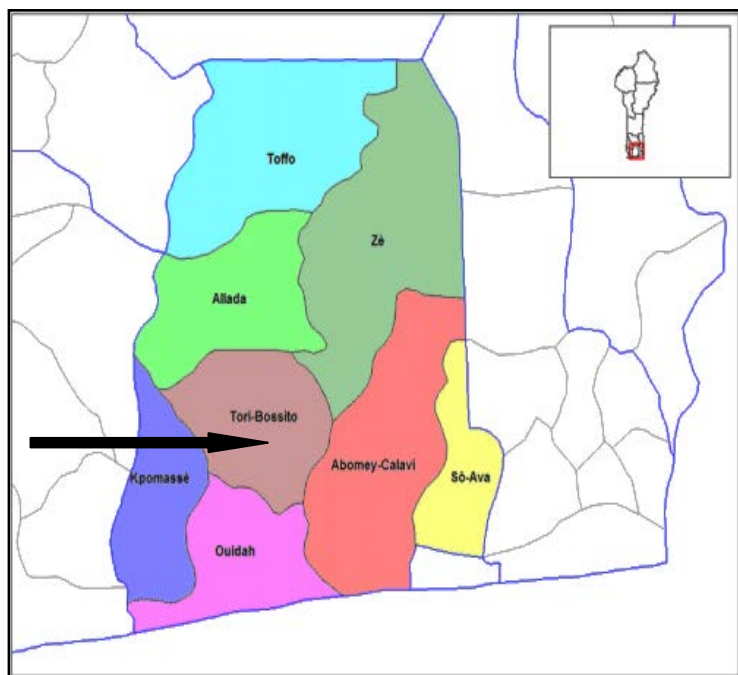
### ***2.2 Indicateurs de mortalité materno-infantile***

L'annuaire statistique et sanitaire Béninois 2008, basé sur les rapports mensuels d'activités des structures du système national de santé (structure de premier niveau et hôpitaux publics) révèle un pourcentage de décès maternel de 146/100.000 naissances vivantes. Les taux de mortalité néonatale précoce et infantile sont respectivement de 32/1000 et 67/1000 naissances vivantes.

## **III. Zone d'étude**

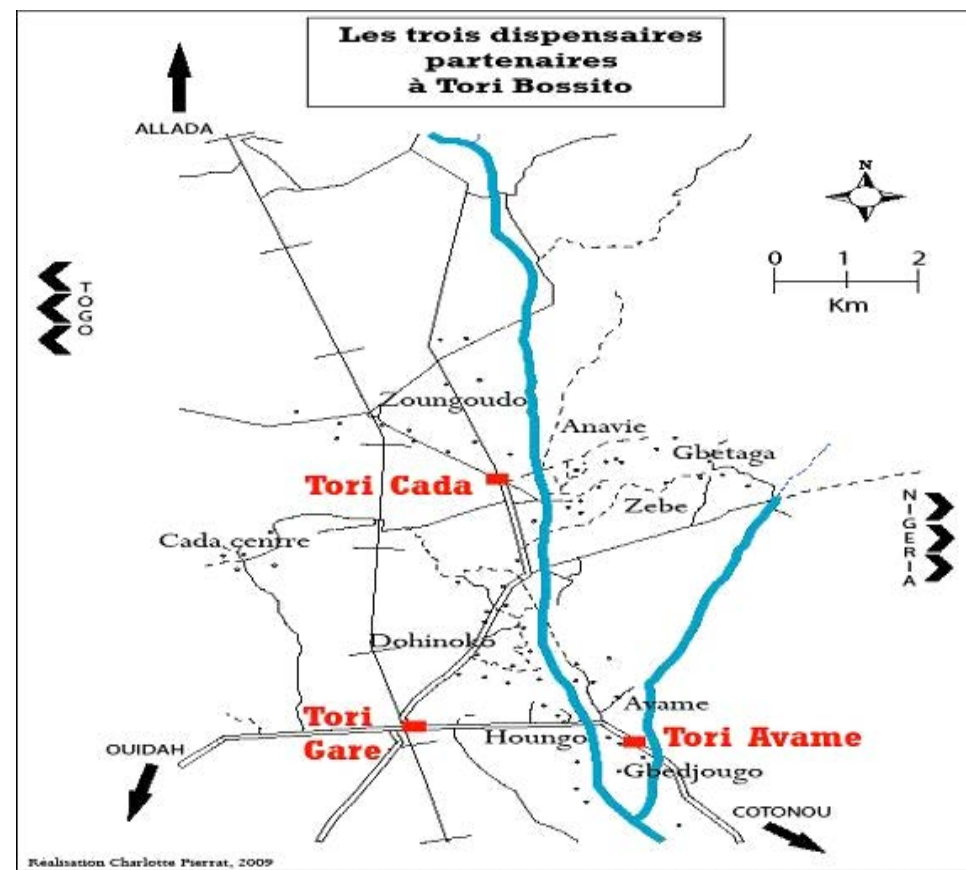
L'étude a été conduite au sud de la République du Bénin, dans la commune de TORI BOSSITO qui se trouve dans le département de l'Atlantique et située à 40 km au nord est de Cotonou la capitale économique. De façon générale, Tori Bossito s'étend sur une superficie

de 328 km<sup>2</sup>, regroupe 6 arrondissements (Avamè, Azohouè-Aliho, Azohouè-Cada, Tori-Bossito, Tori-Cada et Tori-Gare) et 47 villages et quartiers de ville.



**Carte 1** : Carte des huit communes du département de l'Atlantique.

Source : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Atlantique\\_\(département\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Atlantique_(département))



**Carte 2** : Les neuf villages d'étude et les trois dispensaires du projet TORI.

Source : Charlotte Pierrat, 2009

Lors de la mise en place du programme, nous disposions des données du recensement général de la population de mai 2002. A cette époque, 44.569 personnes vivaient dans la commune de Tori-Bossito avec un poids démographique d'arrondissement de 10% pour Avamè, 27% pour Tori-Cada et 16% pour Tori-Gare qui sont les trois arrondissements impliqués dans cette étude (*cf. infra*).

**Tableau 8** : Répartition de la population de Tori-Bossito en 2002.

Arrondissement	Effectif	Poids démographique en %
Avamè	4444	10
Azohoue-Aliho	2258	5
Azohoue-Cada	6457	14
Tori-Bossito	12481	28
Tori-Cada	11952	27
Tori-Gare	6977	16
<b>Total</b>	<b>44569</b>	<b>100</b>

Source : Mairie de Tori-Bossito

Cette zone est située sur un plateau argileux avec une dépression marécageuse centrale qui est une partie de la grande dépression de la Lama. La végétation est composée d'une savane boisée répartie dans une architecture mosaïque. Le climat y est subtropical avec 2 saisons de pluie (avril-juillet et octobre-novembre) et 2 saisons sèches (août-septembre et décembre-mars). L'agriculture, vivrière et à petite échelle, et la pêche sont les principales activités et sources de revenus des habitants. C'est une zone à forte endémicité palustre. Les espèces de moustiques les plus répandues sont *Anopheles gambiae* et *Anopheles funestus* (Corbel, N'Guessan et al. 2007). Le taux d'inoculation est en moyenne de  $2,05 \pm 1,28$  piqûres infectantes par homme pour 100 nuits. Ce taux se répartit entre les 2 espèces de moustiques de la façon suivante :  $0,67 \pm 0,60$  pour *Anopheles funestus* et  $1,38 \pm 0,94$  pour *Anopheles gambiae* (Djenontin, Bio-Bangana et al. 2010). Le *Plasmodium falciparum* est le parasite le plus fréquemment identifié dans cette région (Djenontin, Bio-Bangana et al. 2010).

L'étude a impliqué 9 villages (Gbato, Gbédjougou, Houngo, Ananvié, Dohinoko, Gbétaga, Tori-Cada centre, Zébé et Zoungoudo), répartis sur les trois arrondissements précédemment cités. Chacun de ces arrondissements disposait d'un centre de santé hébergeant une maternité publique. Les 9 villages ont été choisis en raison de leur proximité avec les centres de santé et les maternités d'Avamé, de Tori Cada, et de Tori Gare.

#### **IV. Population d'étude**

##### **4.1 Critères d'inclusion**

Pour le recrutement dans l'étude, il fallait que soient satisfaites les conditions suivantes :

- ▶ Naître dans l'une des 3 maternités retenues pour l'étude Tori Avamé, Tori Cada et Tori Gare.
- ▶ Vivre et résider de façon permanente dans l'un des 9 villages Avamé centre, Gbédjougou, Houngo, Anavié, Dohinoko, Gbétaga, Tori Cada Centre, Zébé et Zoungoudo.
- ▶ Accepter le protocole de l'étude et signer un consentement éclairé. L'étude avait été préalablement expliquée aux femmes enceintes résidant dans l'un des 9 villages au cours d'une consultation prénatale afin qu'elles puissent réfléchir et en discuter avec le père de l'enfant à naître. Des explications ont été faites lors de réunions dans les villages de l'enquête au fur et à mesure des recrutements afin d'obtenir un accord de participation réellement éclairé. Lors de l'inclusion un consentement éclairé était signé par la femme. L'ensemble des explications était donné en langue vernaculaire de même que le document de consentement écrit.

#### **4.2 Critères d'exclusion**

- ▶ Les naissances multiples.
- ▶ Les morts nés, pour diverses raisons dont les malformations congénitales sévères.
- ▶ Les grands prématurés : nés avant 28 semaines d'aménorrhée.

### **V. Recueil des données**

#### **5.1 Recueil des données à l'accouchement**

##### ***5.1.1 Chez la femme***

Lors de l'arrivée en salle d'accouchement, un questionnaire a été rempli et a permis de recueillir diverses informations auprès de la femme.

Informations générales : données sociodémographiques telles que l'âge, le groupe ethnique (Tori, Fon ou Autres), le statut marital (famille polygame ou monogame), le niveau de scolarité (scolarisée ou non-scolarisée), la possession ou non d'une moustiquaire et son utilisation ou non la nuit précédent l'accouchement. De même les biens matériels possédés par le ménage ont été renseignés à savoir : lampe, radio, vélo, moto, les caractéristiques de la maison (nature du mur, nature du toit), la possession ou non d'électricité.

Informations gynéco obstétricales : nombres de grossesses antérieures, existence ou non d'antécédents d'avortement, parité, nombre de consultations prénatales (CPN), prise du traitement préventif intermittent anti-palustre recommandé par l'OMS et qui consiste en l'administration de 2 doses curatives de sulfadoxine pyriméthamine au cours de la grossesse



(la première dose est donnée après la 16<sup>ième</sup> semaine lorsque les mouvements du fœtus sont perceptibles et la seconde au moins un mois après).

Mesures anthropométriques : avant l'accouchement le poids et la taille de la mère ont été mesurés. Le poids a été mesuré avec une précision de  $\pm 100$  grammes en utilisant un pèse-personne mécanique SECA<sup>®</sup> type 761 et la taille avec une précision de  $\pm 1$  millimètre avec un instrument de mesure de type SECA<sup>®</sup> bodymeter 206.

Examens de laboratoire : un prélèvement veineux a été fait chez la femme avant accouchement pour le dosage du taux d'hémoglobine et pour la réalisation d'une goutte épaisse (GE). Le taux d'hémoglobine a été lu sur un appareil portatif Hemocue analyser (Hemocue@AB<sup>®</sup>, Sweden). Le seuil de définition de l'anémie maternelle fixé par l'OMS a été utilisé : 11g/dL. Cette variable a été codée 1 en cas de présence d'anémie.

Les gouttes épaisses ont été colorées dans une solution aqueuse de Giemsa à 10%. Elles ont été lues au microscope (x 1000).

### **5.1.2 Chez le nouveau-né**

Mesures anthropométriques : à l'accouchement, des mesures anthropométriques de poids et taille sont faites chez les nouveau-nés selon les méthodes recommandées par l'OMS (WHO 1995). Le poids a été mesuré avec une précision de 10 grammes en utilisant un pèse-bébé mécanique SECA<sup>®</sup> de type 745. La taille a été mesurée avec une précision de 1 millimètre avec une toise en bois de fabrication locale.

Age gestationnel : il a été estimé par le score de Ballard calculé dans les 72 heures suivant l'accouchement, par les infirmiers du projet préalablement formés.

Examens de laboratoire : un prélèvement sanguin a été fait au niveau du cordon pour un dosage du taux d'hémoglobine et une GE. Une apposition placentaire a été réalisée en vue

de diagnostiquer une infection placentaire palustre caractérisée par la présence de formes asexuées de *Plasmodium falciparum*. Les lames (GE et appositions placentaires) étaient lues par 2 techniciens indépendants et en cas de discordance une 3<sup>ème</sup> lecture était faite par un biologiste senior.

## **5.2 Recueil de données au cours du suivi des enfants**

Les nouveau-nés ont fait l'objet d'un suivi au cours des 18 premiers mois de vie, selon le protocole suivant. Ce suivi a été fait sur le plan anthropométrique, nutritionnel, biologique et sur le plan de la morbidité palustre.

### **5.2.1 Mesures anthropométriques**

Le poids et la taille étaient mesurés tous les mois jusqu'à 6 mois et ensuite tous les trimestres c'est-à-dire à 9, 12, 15 et 18 mois. Ces mesures anthropométriques ont été faites selon les méthodes standard recommandées par l'OMS et réalisées en double par 2 opérateurs différents. Les mesures de poids et taille ainsi faites ont servi à calculer les indices anthropométriques HAZ (taille-pour-âge) et WHZ (poids-pour-taille). C'est sur la base de ces indicateurs qu'a été analysée l'évolution staturo-pondérale des enfants de 0 à 18 mois. Ils ont été calculés avec les normes de la population de référence de l'OMS (*WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards Methods and development. Geneva: World Health Organization 2006*). Il s'agit des données anthropométriques d'enfants en croissance non restreinte (bien nourris et bien portants) provenant de six pays répartis sur les différents continents : les USA, la Norvège, le Ghana, l'Inde, Oman et le Brésil. Ces données traduisent la croissance optimale qu'un enfant peut viser quelle que soit son origine. On dispose ainsi de valeurs de référence par âge et par sexe.

### **5.2.2 Suivi et données nutritionnels**

Au cours des visites mensuelles à domicile, la qualité de l'allaitement et de l'alimentation de l'enfant était évaluée à travers un questionnaire (Annexe XX). Ce questionnaire basé sur le rappel qualitatif des 24H était composé de 2 parties : une grille horaire permettant de noter l'heure et la fréquence des repas, et un tableau de 24 sous-groupes alimentaires permettant d'apprécier la diversité alimentaire. Toutes ces informations sont recueillies auprès des mères selon une procédure standardisée. Ce questionnaire re-traité selon les normes « infant and young child feeding practices » (IYCF) de l'OMS (*cf. infra*) a fourni les données nutritionnelles mensuelles pour chaque enfant.

### **5.2.3 Morbidité palustre**

Chaque mois des visites étaient faites par les infirmiers du projet au domicile des enfants afin de réaliser des gouttes épaisses systématiques en dehors de tout épisode fébrile. Elles avaient pour but de déceler les infections palustres asymptomatiques.

En plus de ces visites mensuelles, une surveillance active hebdomadaire était faite au domicile par un relais communautaire. Au cours de cette visite hebdomadaire, la température axillaire de l'enfant était prise. Lorsque cette température était supérieure à 37,5° Celsius, il était demandé à la mère d'emmener l'enfant au centre de santé le jour même. Au centre de santé l'enfant subissait un examen clinique (réalisé par l'infirmier du dispensaire qui remplissait un questionnaire), un test de diagnostic rapide TDR ParaScreen<sup>®</sup> était réalisé ainsi qu'une goutte épaisse. Un TDR et/ou une goutte épaisse positifs associés à la fièvre, établissaient le diagnostic d'accès palustre simple (APS) et l'enfant recevait alors un traitement à base d'une combinaison d'Artémether et de Luméfantrine tel que préconisé par le Programme National de Lutte contre le paludisme. Chaque matin les infirmiers du projet se réunissaient avec les infirmiers des dispensaires pour vérifier que les enfants fébriles de la

veille étaient bien venus consulter. En cas d'absence, les infirmiers du projet contactaient les relais communautaires du village concerné et ces derniers retournaient voir la mère, jusqu'à ce qu'elle emmène son enfant.

En dehors de cette surveillance active, il existait également un suivi passif ; en effet les mères avaient la possibilité d'emmener leur enfant au centre de santé à tout moment en cas de fièvre ou autres symptôme cliniques.

L'ensemble des frais était pris en charge par le programme.

## **VI. Codage des variables et définition de certaines variables complexes**

Pour les analyses certaines variables ont été recodées

- Faible Poids de Naissance : il a été utilisé tel que défini par l'OMS c'est-à-dire un poids de naissance inférieur à 2500 grammes.
- Prématuration : défini par un âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée.
- Retard de Croissance Intra Utérin : le RCIU est caractérisé par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile du poids pour l'âge gestationnel selon une courbe de référence. Dans notre travail nous avons utilisé la courbe de référence de Williams qui est spécifique au sexe. Elle a été construite en population nord américaine (voir le chapitre Généralités).

Les variables FPN, prématurité et RCIU ont été codées en 2 catégories : (1= présence ; 0= absence)

- HAZ : taille-pour-âge, il mesure la croissance linéaire et est un signe de malnutrition chronique.

- WHZ : poids-pour-taille, il mesure la corpulence et caractérise la malnutrition aigue.

Le mode de calcul de ces indices anthropométriques a été exposé précédemment.

- Statut nutritionnel de la mère : le statut nutritionnel de la mère a été évalué à l'aide de 2 variables : le statut anthropométrique et la taille.

- Statut anthropométrique de la mère

Le poids des femmes avant grossesse n'était pas connu car les femmes ont été incluses à l'accouchement. Pour pallier à cela nous avons construit la variable « faible statut anthropométrique » en nous basant sur le principe suivant : à partir du 3<sup>ième</sup> mois de grossesse une femme gagne en moyenne 1kg/mois jusqu'à l'accouchement (ACC/SCN 2000) comme cela est présenté dans le tableau suivant.

**Tableau 9** : Gain de poids au cours de la grossesse.

Semaines d'aménorrhée	Mois	Gain de poids gestationnel (en kg)
15	3,5	0,5
19-20	4	1
22	4,5	1,5
24	5	2
26	5,5	2,5
28-29	6	3
30-31	6,5	3,5
32-33	7	4
34-35	7,5	4,5
36-37	8	5
37-38	8,5	5,5
39-41	9	6
41-42	9,5	6,5

Source : Evaluation des soins en obstétrique : pour une pratique fondée sur les preuves. Précis de gynéco-obstétrique.

Blondel. B. Edition Masson 2001.

En prenant en considération un indice de masse corporelle (IMC) minimal d'avant grossesse de 20 et, sachant que  $IMC = Poids/Taille^2$ , il est possible d'estimer un poids minimal avant la grossesse (PMAG) :  $PMAG = 20 \times Taille^2$ . Selon le terme de grossesse estimé au moment de l'accouchement, et en se référant au tableau ci-dessus, il est alors possible de prédire un poids minimal théorique à l'accouchement. Les femmes pour lesquelles le poids réel à l'accouchement était strictement inférieur au poids minimal théorique prédit ont été classées en « faible statut anthropométrique » (variable codée 1). Pour illustrer cette méthode de calcul, nous allons présenter 2 exemples de femmes de même taille.

1<sup>er</sup> cas : Femme 1 de taille 1,67m ayant accouché à 40SA et pesant à l'accouchement 72Kg.  $PMAG = 20 \times 1,67^2 = 55,8KG$ . Selon le tableau ci-dessus, le gain de poids théorique est de 6Kg. Donc le poids théorique à l'accouchement devrait être 61,8KG. Le poids réel à l'accouchement (72KG) étant supérieur au poids théorique à l'accouchement, cette femme a un statut anthropométrique normal.

2<sup>ème</sup> cas : Femme 2 de taille 1,67m ayant accouché à 42SA et pesant à l'accouchement 60Kg.  $PMAG = 20 \times 1,67^2 = 55,8KG$ . Selon le tableau ci-dessus, le gain de poids théorique est 6,5Kg. Donc le poids théorique à l'accouchement devrait être 62,3KG. Le poids réel à l'accouchement (60KG) étant inférieur au poids théorique à l'accouchement, cette femme a un faible statut anthropométrique.

- Petite taille de la mère

Elle était retenue pour toutes les femmes mesurant moins de 155 cm. Dans ce cas la variable était codée 1.

- Score IYCF : les pratiques alimentaires recueillies par interrogatoire des mères chaque mois ont permis de déterminer le score nutritionnel IYCF de l’OMS « infant and young child feeding practices » (IYCF). De la naissance à 6 mois, l’OMS recommande l’allaitement exclusif des enfants. Le score obtenu chaque mois était égal à 1, 0,5 ou 0 selon que l’allaitement maternel était respectivement exclusif, prédominant (l’allaitement maternel est prédominant lorsqu’il est accompagné par des liquides non nutritifs tels que l’eau, les tisanes) ou complété (l’allaitement maternel est complété lorsqu’il y a un rajout de liquides nutritifs tels que la bouillie ou rajout d’aliments semi solides ou solides). A partir de 6 mois, l’alimentation de l’enfant est basée sur les indicateurs de pratiques alimentaires recommandés par l’OMS. Nous avons utilisé 2 indicateurs qui nous ont permis de bâtir le score IYCF : la diversité alimentaire minimale et la fréquence minimale de repas.

- La diversité alimentaire minimale

Elle est définie par la consommation d’au moins 4 groupes alimentaires sur les 7 retenus par l’OMS.

- La fréquence minimale de repas

Lorsque l’enfant est allaité, la fréquence minimale de repas préconisée est de 2 repas/jour chez les enfants de 6 à 8 mois et de 3 repas/jour chez les enfants de 9 à 18 mois.

Le score IYCF attribué était de 1 quand les 2 indicateurs (diversité et fréquence) étaient présents, de 0,5 quand seul un des indicateurs était présent et 0 quand aucune

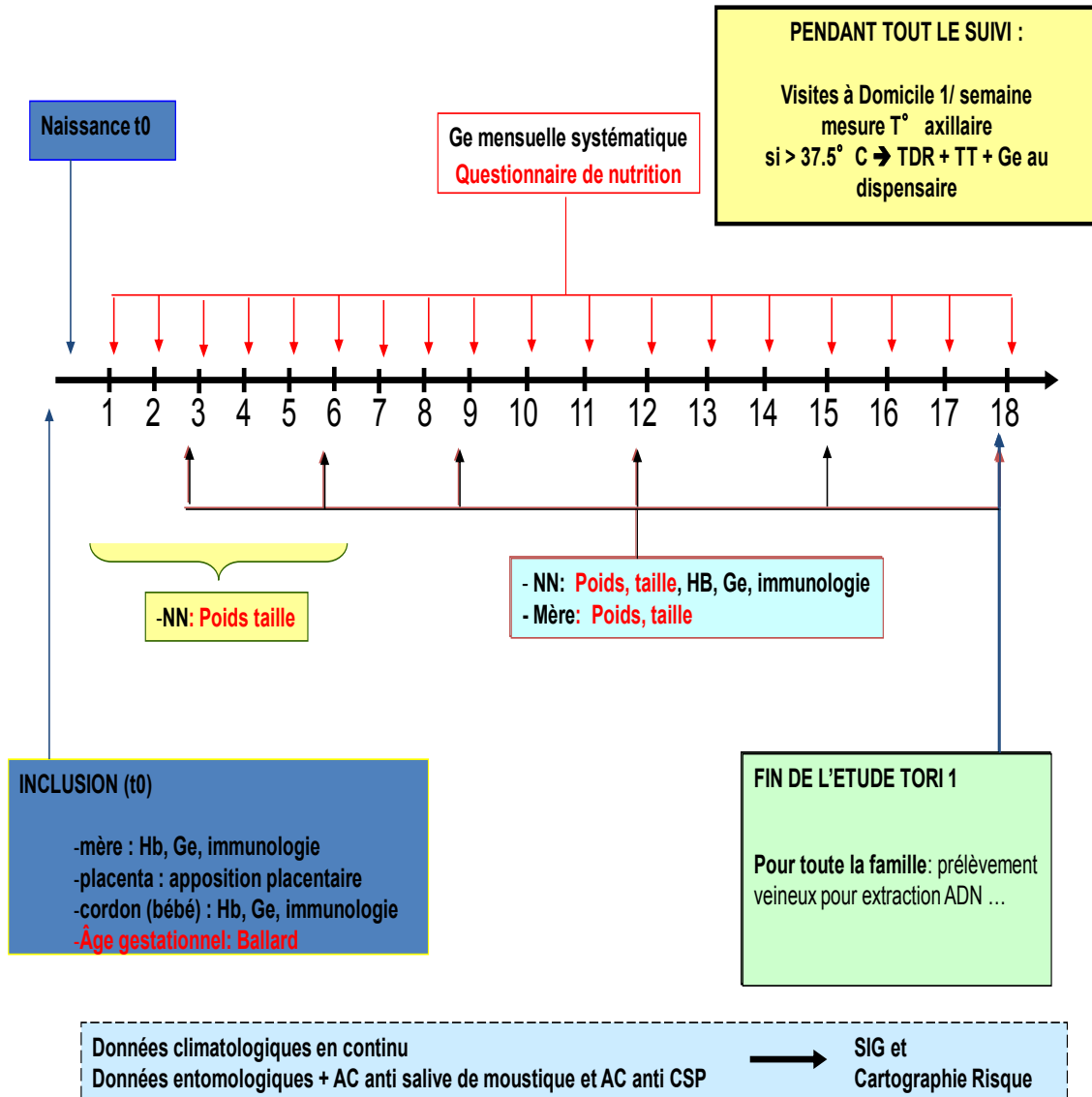
des conditions n'était satisfaite. Le score IYCF ainsi obtenu sur l'ensemble de la période de suivi a été utilisé comme une variable dépendante du temps. De 0 à 6 mois elle correspondait à l'information mensuelle sur l'allaitement (0-0,5-1). De 6 à 18 mois un calcul a été nécessaire afin de faire correspondre une valeur de cette variable nutritionnelle *mensuelle* à la mesure *trimestrielle* de la croissance (HAZ et WHZ). Ainsi pour les mesures à 9 mois la moyenne des scores IYCF à 7, 8 puis 9 mois a été calculée. Elle pouvait prendre les valeurs [0-0,16-0,25-0,33-0,5-0,66-0,75-0,83 et 1]. La même démarche a été utilisée pour 12, 15 et 18 mois.

- Morbidité palustre : tous les accès palustres simples vécus par l'enfant pendant son suivi ont été notés et comptabilisés. Comme la variable nutritionnelle il s'agit d'une variable dépendante du temps. Chaque mois de la naissance à 6 mois elle correspondra au nombre d'APS vécus par l'enfant au cours de mois écoulé. Entre le 6<sup>ième</sup> et le 18<sup>ième</sup> mois, à chaque trimestre (mesure anthropométrique) correspondra le nombre d'APS dont l'enfant a souffert au cours du trimestre écoulé.
- Consultations prénatales : L'OMS et le ministère de la santé au Bénin recommandent au moins 4 consultations prénatales au cours de la grossesse. Cette variable « CPN » comporte donc 2 classes selon que la femme a au mois 4 et plus de 4 consultations prénatales
- Score de richesse : A chaque item était attribué un score allant de 0 à 2. Par exemple si les murs de la maison de résidence étaient en terre battue le score était de 0. Si ils étaient en ciment sur terre battue le score était de 1, tandis qu'il égalait 2 lorsque les murs étaient en ciment brut. On a donc pu calculer l'indice de richesse familial qui est une variable quantitative égale à la somme des points de tous les items. Il va de 1 à 11.



Les autres variables recueillies ont été utilisées sans modification du codage : le sexe de l'enfant (Fille vs Garçon, le sexe masculin étant codé 1), le statut marital (Mariée Monogame vs Mariée Polygame, la polygamie étant codée 1) et la parité (primipare, multipare ; dans notre travail la primiparité était codée 1). La présence d'une infection placentaire palustre était codée 1. Lorsque les mères déclaraient posséder une moustiquaire ou avoir reçu au moins une dose de TPI, ces 2 variables étaient codées 1. L'ethnie familiale a été catégorisée de la façon suivante : 1 pour l'ethnie TORI, 2 pour l'ethnie FON et 3 pour les autres ethnies. Le codage du niveau de scolarité des mères était 1 pour celles qui sont scolarisées et 0 pour les autres.

## 6.1 Synthèse du recueil global de données sur l'ensemble du projet TORI



## **VII. Stratégie générale d'analyse et méthodes statistiques**

### **7.1 1<sup>ère</sup> partie : recherche des facteurs de risque de survenue du FPN et implication des facteurs de risque de prématurité et de RCIU dans ce risque**

Dans cette première partie, notre variable d'intérêt principale était le FPN.

Nous avons d'abord recherché les facteurs de risque de prématurité et de RCIU. Nous avons ensuite analysé l'impact des facteurs de risque de ces 2 mécanismes sur la survenue du FPN. En d'autres termes, le but ici est de déterminer par lequel des deux mécanismes (RCIU ou prématurité), les facteurs de risque de FPN interviennent dans la naissance d'un enfant de faible poids.

Pour étudier ces différentes questions nous avons effectué une analyse univariée puis multivariée. En analyse univariée, la comparaison des pourcentages a été faite par le test du chi-2 ou le test exact de Fisher. La comparaison des moyennes a été faite par le test de Student ou par ANOVA. Toutes les variables significatives au seuil de 20% ont été retenues pour l'analyse multivariée.

Lorsque la variable dépendante était le FPN, les analyses multivariées ont été faites par un modèle de régression logistique ; nous avons construit un modèle de régression linéaire quand la variable dépendante était le poids de naissance en quantitatif. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

Cette méthodologie a été utilisée selon une stratégie générale en 3 temps :

1<sup>er</sup> temps : nous avons recherché les facteurs de risque du FPN en ne tenant pas compte du mécanisme. L'analyse multivariée a abouti au modèle final que nous nommerons « modèle 1 ».

2<sup>ème</sup> temps : nous avons introduit la variable « prématurité » puis « RCIU » tour à tour et séparément dans le « modèle 1 ». Cette démarche nous a permis d'étudier les effets de ces deux mécanismes sur le modèle précédent (risque de survenue d'un FPN). Là encore l'analyse multivariée nous a permis d'obtenir deux nouveaux modèles nommés « modèle 2 » et « modèle 3 » respectivement pour la Prématurité et le RCIU.

3<sup>ème</sup> temps : enfin, nous avons introduit simultanément les variables « prématurité » et « RCIU » dans le « modèle 1 » pour étudier l'effet conjoint des deux mécanismes et obtenu ainsi le « modèle 4 ».

Pour approfondir l'exploration des effets des facteurs de risque de prématurité et de RCIU, nous avons conduit une analyse similaire mais avec cette fois-ci le poids de naissance en quantitatif comme variable dépendante. Cette méthode nous a permis de mesurer l'effet quantitatif de ces facteurs.

Nous avons recherché l'existence d'interactions entre les variables indépendantes dans les différentes analyses concernant les risques de prématurité, de RCIU et de FPN.

## **7.2 2ème partie : analyse de l'évolution staturo-pondérale des enfants de 0 à 18 mois**

Les indices anthropométriques HAZ et WHZ calculés tous les mois de la naissance à 6 mois et ensuite à 9, 12, 15 et 18 mois représentent nos variables à expliquer. Ces mesures étant répétées chez le même enfant, elles ne peuvent être considérées comme indépendantes entre elles. Notre échantillon présente donc une structure hiérarchique à 2 niveaux : le 1<sup>er</sup> niveau est celui de la mesure (HAZ ou WHZ) et le 2<sup>ème</sup> niveau est celui du groupe formé par les mesures d'un même enfant. Pour prendre en compte cette caractéristique, nous avons utilisé dans notre travail un modèle linéaire mixte comportant une ordonnée à l'origine – que nous nommerons intercept- aléatoire (l'individu) et une pente aléatoire sur le temps aussi bien pour les analyses univariée que multivariée. L'équation de ce modèle est écrite ci-dessous.

$$Y_{ij} = \gamma_{00} + \sum_{q=1}^n \beta_{q0} X_{qj} + u_{0j} + u_{1j} \text{Age}_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Dans laquelle :

- $i$  = indice de la mesure (de 1 à 10)
- $j$  = indice de l'enfant ( $n=520$ )
- $Y_{ij}$  = mesure du z-score de l'enfant  $j$  au temps  $i$

Les effets fixes :

- $X_{qj}$  représente le vecteur des  $q$  variables explicatives de l'enfant  $j$  avec les coefficients  $\beta_{q0}$
- $\gamma_{00}$  représente la constante

Les effets aléatoires :

- Intercept
  - $u_{0j} \sim N(0, \sigma_0^2)$  avec  $\sigma_0^2$  = variance inter-enfant
- Pente aléatoire sur l'âge
  - $u_{1j} \sim N(0, \sigma_1^2)$
- $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$ ,  $\sigma^2$  = variance résiduelle

Nous avons inclus dans le modèle une auto régression d'ordre 1 pour la matrice de covariance. L'estimation de la variance résiduelle et de la variance inter-enfants a été faite par la méthode du maximum de vraisemblance restreint (REML) ; par contre les paramètres des effets fixes ont été calculés par la méthode du maximum de vraisemblance (ML). Au cours de

l'analyse univariée, toutes les variables avec  $P \leq 0,20$  ont été incluses dans le modèle pour l'analyse multivariée. Dans le modèle final le seuil de significativité était fixé à 5%.

Nous avons recherché l'existence d'interaction entre la morbidité palustre, utilisée comme une variable dépendante du temps, et le FPN, la prématurité et le RCIU. Cette interaction permettait ainsi d'explorer si l'infection palustre agissait différemment sur la croissance selon l'existence ou non d'un FPN et selon le mécanisme (RCIU ou prématurité). Nous avons également exploré une interaction entre la morbidité palustre et l'âge des enfants et entre la morbidité palustre et le score IYCF. L'âge des enfants et le score IYCF étant des variables dépendantes du temps, dans ces 2 cas la morbidité palustre a été utilisée non plus comme une variable dépendante du temps mais comme le nombre total d'accès palustres simples. Pour explorer si l'effet du FPN, du RCIU ou de la prématurité sur la croissance pouvait s'exprimer différemment en fonction de l'âge de l'enfant, nous avons testé l'existence d'interaction entre l'âge et le FPN, l'âge et la prématurité et enfin l'âge et le RCIU. De la même manière pour étudier si l'effet des pratiques nutritionnelles sur la croissance pouvait différer dans le temps, nous avons également étudié une interaction entre le score des pratiques nutritionnelles et l'âge des enfants.

Nous avons utilisé le BIC (Bayesian Information Criteria), qui prend en compte l'accroissement de la vraisemblance et le nombre de paramètres, pour juger de l'adéquation des modèles aux données.

De façon générale sur l'ensemble de nos analyses, en cas de colinéarité entre l'âge de mère et la parité, nous avons choisi de ne garder que la parité dans le modèle. De même la parité et l'infection placentaire palustre étaient forcées dans le modèle multivarié même lorsque ces 2 variables n'avaient pas atteint le seuil de significativité  $p < 0,20$  fixé en analyse

univariée. Toutes les analyses ont été ajustées sur le lieu de naissance afin de prendre en compte l'effet centre.

### **7.3 Logiciels d'analyse**

L'ensemble des données a été saisi en double sous Epi Data<sup>®</sup>. Les analyses statistiques ont été faites sur le logiciel Stata<sup>®</sup>, version 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Les Z-scores ont été calculés sur le logiciel Stata<sup>®</sup> avec une macro construite par l'OMS *igrowup\_standard.ado*.

## **VIII. Ethique**

Notre étude a reçu l'accord éthique du Comité d'Ethique de la Faculté des Sciences de la Santé (FSS) du Bénin. Elle a également été approuvée par le Comité Consultatif de Déontologie et d'Ethique de l'Institut de Recherche pour le Développement (CCDE/IRD).

## **RESULTATS**

Dans ce chapitre nous commencerons tout d'abord par une description précise de la population d'étude donnant les caractéristiques générales des mères et celles des nouveau-nés. Les résultats des deux parties de la thèse seront ensuite exposés successivement.

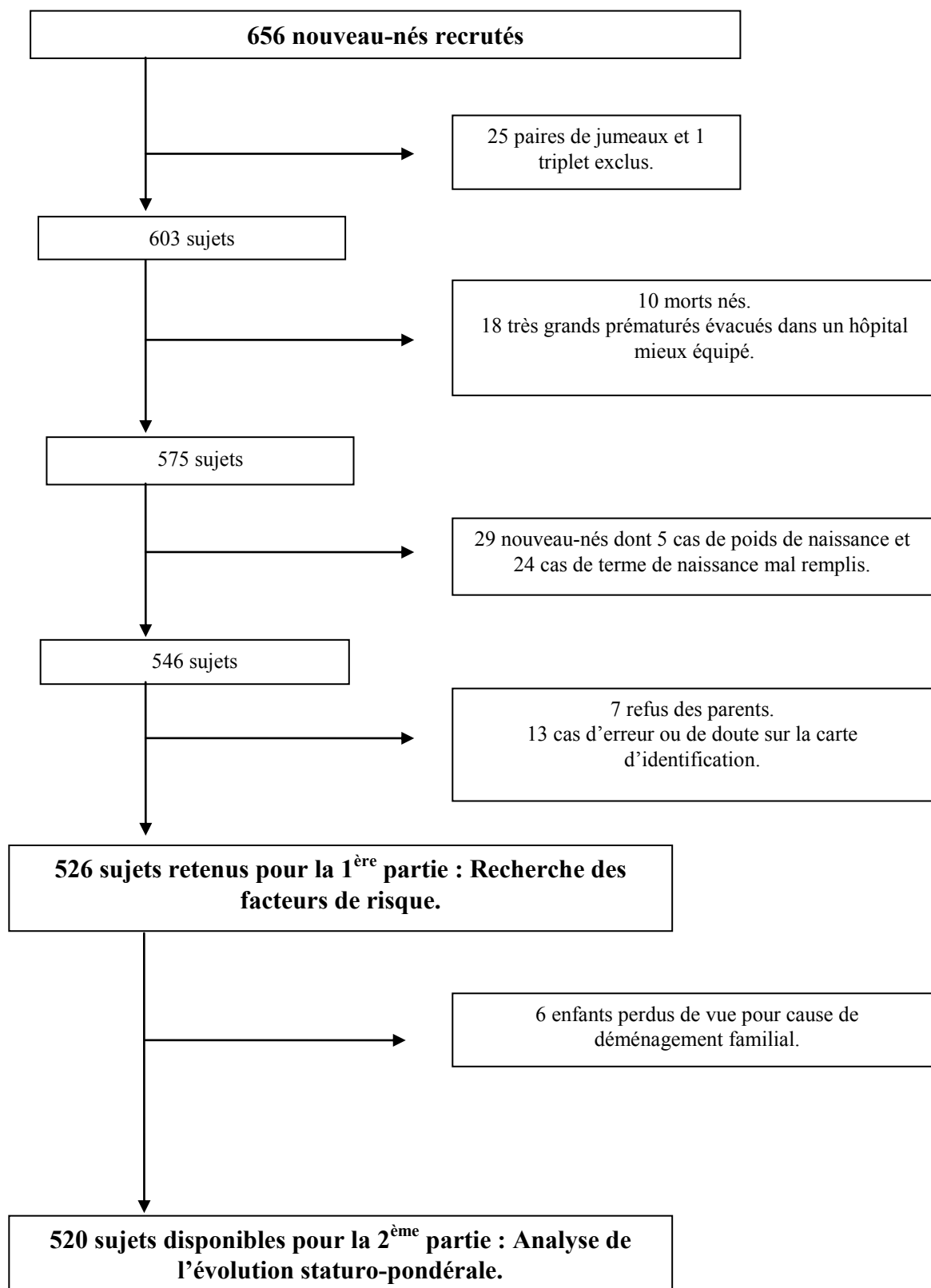
### **I- Constitution de l'échantillon d'étude**

Au terme du recrutement, entre juin 2007 et juillet 2008, 617 femmes ont été incluses ; elles ont donné naissance à 656 enfants. Nous avons exclus les 10 enfants morts nés et les naissances multiples (25 paires de jumeaux et 1 triplet). Parmi les nouveau-nés, 18 grands prématurés, nés avant 28 semaines d'aménorrhée, ont été systématiquement référés vers un centre de santé mieux équipé afin d'y recevoir des soins appropriés. Ils n'ont donc pas été retenus dans l'étude. Ont aussi été exclus de l'étude les enfants pour lesquels le poids de naissance (5 enfants) et l'âge gestationnel (24 enfants) n'étaient pas mentionné avec précision. Au cours du suivi, 7 familles ont décidé de se retirer et 6 ont quitté la zone d'étude. Enfin, dans 13 cas une incertitude sur le numéro d'identification n'a pu être résolue (échange de cartes entre familles ou entre enfants ...) et ces enfants ont également été exclus de l'étude.

Au total la 1<sup>ère</sup> partie de ce travail qui était une enquête transversale à la naissance a été réalisée sur 526 couples mères-enfants. La 2<sup>ème</sup> partie qui consistait en un suivi longitudinal de cohorte a porté sur 520 enfants.



**Figure 9** : Echantillonnage de la population d'étude.



## II- Description de la population des mères

L'ensemble des caractéristiques de base des mères est récapitulé dans le tableau 11. La répartition des femmes selon la maternité d'accouchement était de 160 (30,4%) à Tori Avamé, 267 (50,8%) à Tori Cada et 99 (18,8%) à Tori Gare. Dans la suite de ce travail nous avons systématiquement ajusté toutes nos analyses statistiques sur la maternité de naissance.

L'âge moyen (DS) à l'inclusion était de 27,5 ans (5,6). La femme la plus âgée avait 49 ans et la plus jeune 16 ans. La classe des 25-30 ans était la plus représentée avec 34,9% de l'effectif total.

L'anémie, telle que définie par l'OMS, était retrouvée chez 38,5% des mères de notre échantillon et le taux d'hémoglobine moyen (DS) était de 11,3g/dL (1,53). Parmi les femmes incluses, seules 78 n'avaient jamais eu de grossesse antérieure soit un taux de primiparité de 14,8%. L'infection placentaire par *P. falciparum* concernait 57 femmes soit une prévalence d'infection placentaire palustre de 10,9%.

Plus de la moitié des femmes (environ 57%) avaient bénéficié d'au moins 4 consultations prénatales conformément aux recommandations des autorités sanitaires du Bénin ; de même elles avaient pour la plupart, 82,8%, pris au moins une dose de traitement préventif intermittent (TPI) actuellement préconisé dans la prévention du paludisme gestationnel. La majorité des femmes soit 85,4% était non scolarisée et 153 femmes mariées vivaient sous un régime de polygamie (29,1%). L'ethnie la plus représentée était « Tori » avec 72,3 % de l'effectif total.

En faisant la somme des points attribués selon chaque bien matériel possédé par le ménage, nous avons calculé l'indice de richesse familial avec une étendue de [1 à 11] et dont la médiane était égale à 5.

Le statut nutritionnel de la mère a été évalué dans notre travail par 2 variables que sont la taille et le statut anthropométrique. La taille moyenne (DS) des mères était de 158,7 cm (6,3), et 26,2% avaient une petite taille (taille < 155cm). Le faible statut anthropométrique, estimé à partir du poids à l'accouchement et de l'âge gestationnel (*cf.* matériel et méthodes), concernait 157 mères soit 29,8% de la population d'étude. La différence moyenne (DS) par rapport au poids idéal théorique était de 3,4 Kg (2,9). On a pu observer que 25,5% des femmes ayant un faible statut anthropométrique étaient éloignées de plus de 5 Kg de ce poids idéal théorique et 7 femmes avaient plus de 10 Kg d'écart. Pour ces femmes il semble tout à fait évident qu'elles avaient à la fois un déficit pondéral avant la grossesse et que la prise de poids a été insuffisante. La distribution du statut anthropométrique des mères en fonction de l'âge montrait une variabilité qui était à la limite de la significativité ( $p=0,05$ ). Le plus fort taux, 36,8%, de faible statut anthropométrique concernait des femmes entre 25 et 30 ans.

**Tableau 10** : Répartition du statut anthropométrique des mères selon l'âge.

Statut anthropométrique mère	Classe d'âge (%)				Total
	≤20	20-25	25-30	>30	
<b>Normal</b>	43 (11,6%)	90 (24,4%)	126 (34,1%)	110 (29,8%)	369 (100%)
<b>Faible</b>	28 (18,1%)	39 (25,2%)	57 (36,8%)	31 (20,0%)	155 (100%)

Plus des trois quart des mères (78,9%) ayant un faible statut anthropométrique avaient un indice de richesse  $\leq 6$ , cette répartition n'était pas statistiquement significative,  $p=0,23$ .

**Tableau 11** : Caractéristiques de base des mères.

	<b>N=526</b>	<b>Moyenne (DS)</b>	<b>%</b>
Age (en années)		27,5 (5,6)	
Classe d'âge			
≤ 20	71		13,5
] 20 - 25]	129		24,6
] 25 - 30]	183		34,9
>30	141		26,9
Taille (en cm)		158,7 (6,3)	
Petite taille (<155cm)	138		26,2
Faible statut anthropométrique	157		29,8
Anémie maternelle (Hb≤110g/L)	200		38,5
Primiparité	78		14,8
Infection placentaire palustre	57		10,9
Nbre de consultations prénatales (≥4)	283		56,6
Prise de traitement préventif intermittent	433		82,8
Possession de moustiquaire	344		66,3
Mères non scolarisées	449		85,4
Polygamie	153		29,1
Score de richesse du ménage [1-11]		Médiane = 5	

### III- Description de la population des nouveau-nés

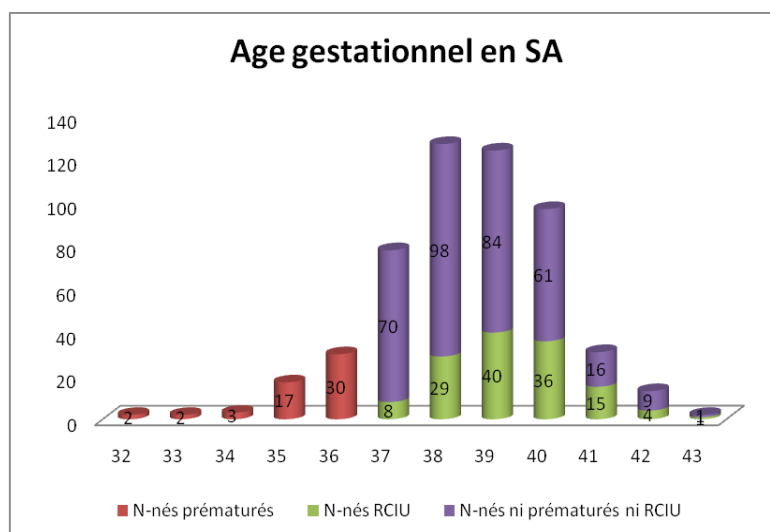
Le tableau 12 représente les caractéristiques des nouveau-nés de notre cohorte. Le sex-ratio (garçon/fille) était de 0,96. Le poids moyen de naissance (DS) était de 2985 grammes (384) et allait de 1845 grammes à 4370 grammes. La taille moyenne (DS) des enfants était de 48,7 centimètres (2,2) et une prévalence du faible poids de naissance de 9,1%. Le terme moyen de naissance, estimé par la méthode de Ballard était de 38,5 semaines d'aménorrhée. Nous avons enregistré 10,3% de prématurité et 25,3% de RCIU représentant respectivement un effectif de 54 et 133 nouveau-nés.

**Tableau 12** : Caractéristiques descriptives des nouveau-nés.

	N=526	Moyenne (DS)	%
Poids de naissance (en grammes)		2985 (384)	
Taille de naissance (en cm)		48,7 (2,2)	
Sex ratio (garçon/fille)		0,96	
Faible poids de naissance (<2500g)	48		9,1
Age gestationnel (en SA)		38,5 (1,7)	
Prématurité	54		10,3
Retard de Croissance Intra Utérin	133		25,3

La figure 10 montre la distribution des nouveau-nés prématurés et en RCIU en fonction de l'âge gestationnel. On observe que la grande majorité des prématurés étaient nés à 35 et 36 SA soit 31,5% et 55,6% respectivement. Cette distribution révèle aussi qu'aucun RCIU n'était prématuré et que pour la plupart ils étaient nés entre 38 et 40 SA

**Figure 10** : Distribution de l'âge gestationnel.



En observant la répartition du FPN selon le mécanisme, prématurité ou RCIU, (tableau 13) on constate que parmi les 48 enfants nés avec un FPN, 75% étaient diagnostiqués en RCIU et 20,8% étaient nés prématurés. Ce tableau montre également que 10 enfants prématurés sur 54 et 36 enfants en RCIU sur 133 étaient nés avec un FPN.

**Tableau 13** : Poids moyen de naissance et répartition du FPN en fonction du mécanisme.

Mécanisme	Poids moyen de naissance en gramme (DS)	FPN- N (%)	FPN+ N (%)	Total N (%)
Ni prématurés ni RCIU	3146 (315)	337 (70,5%)	2 (4,2%)	339 (64,4 %)
Prématurité	2899 (428)	44 (9,2%)	10 (20,8%)	54 (10,3 %)
RCIU	2606 (208)	97 (20,3%)	36 (75,0%)	133 (25,3 %)
		478 (100%)	48 (100%)	526 (100%)

## **IV- Résultats de la 1<sup>ère</sup> partie : recherche des facteurs de risque de prématurité et de RCIU et implication de ces facteurs dans la survenue du FPN**

Nous présentons dans cette partie les résultats de l'étude transversale faite au moment de l'accouchement et concernant 526 paires mère-enfant.

### **4.1 Etude des facteurs de risque de prématurité**

#### Analyse univariée

Au cours de l'analyse univariée, les variables suivantes étaient liées à la prématurité avec un degré de significativité  $p \leq 0,20$  : le sexe de l'enfant, l'anémie de la mère et la possession de moustiquaire. Le sexe masculin était significativement ( $p=0,03$ ) associé à la prématurité avec un Odds Ratio (OR [IC 95%]) de 0,53 [0,29-0,95]. Les mères anémiées avaient tendance à donner plus souvent naissance à un nouveau-né prématuré ( $p=0,13$ ) (OR [IC 95%]=1,55 [0,88-2,73]). A l'inverse, la possession d'une moustiquaire était associée à une plus faible probabilité de prématurité ( $p=0,15$ ) (OR [IC 95%]=0,65 [0,37-1,16]). Ces trois variables ont été retenues pour l'analyse multivariée. La parité et l'infection placentaire palustre bien que non associées ( $p>0,2$ ) avec la prématurité sont des facteurs de risque reconnus et ces variables ont été incluses pour l'analyse multivariée. Les résultats sont montrés dans le tableau 14.

**Tableau 14:** Etude des facteurs de risque de la prématurité-Analyse univariée.

Variables	Prématurés -			Prématurés +			OR [IC 95%]	p
	N=472	%	Moy	N=54	%	Moy		
Age mère (années) en classe								
≤ 20	64	13,5		7	12,9		0,80 [0,32-1,96]	0,63
] 20-25]	115	24,4		14	25,9		0,89 [0,44-1,81]	0,75
] 25-30]	161	34,1		22	40,7		1	
>30	130	27,5		11	20,4		0,62 [0,29-1,32]	0,22
Age moyen mère			27,52			27,27		0,62
Faible statut anthropométrique mère	144	30,5		13	24,1		0,72 [0,37-1,39]	0,33
Parité (primipare)	71	15,0		7	13,0		0,84 [0,36-1,93]	0,68
Infection placentaire palustre	51	10,8		6	11,1		1,02 [0,42-2,50]	0,96
Taille de la mère	472		158,7	54		158,1	0,98 [0,94-1,03]	0,53
Petite taille de la mère	122	25,8		16	29,6		1,21 [0,65-2,24]	0,55
Sexe de l'enfant (garçon)	239	50,6		19	35,2		0,53 [0,29-0,95]	0,03
Anémie maternelle	174	36,9		26	48,1		1,55 [0,88-2,73]	0,13
Nombre de CPN (≥4)	256	54,2		27	50,0		0,77 [0,44-1,37]	0,38
Niveau de scolarité mère (scolarisée)	69	14,6		8	14,8		1,01 [0,46-2,24]	0,97
Prise de TPI	389	82,4		44	81,5		0,90 [0,44-1,87]	0,78



Statut marital (polygamie)	138	29,2		15	27,8	0,93 [0,50-1,74]	0,82
Possession Moustiquaire	313	66,3		31	57,4	0,65 [0,37-1,16]	0,15
Indice de richesse du ménage	465		5,43	52	5,71	1,09 [0,93-1,28]	0,28

---

### Analyse multivariée

Après l'analyse multivariée, seul le sexe de l'enfant demeurait significativement lié à la prématurité confirmant un effet protecteur chez les garçons (OR [IC 95%]=0,51 [0,28-0,93],  $p=0,03$ ). La possession d'une moustiquaire semblait protéger contre la prématurité mais cette relation n'était pas significative ( $p=0,07$ ). Aucune des autres variables n'est associée significativement avec la prématurité. L'ensemble des résultats de l'analyse multivariée figure dans le tableau 15.

**Tableau 15** : Etude des facteurs de risque de la prématurité-Analyse multivariée. Régression logistique.

Variables	OR [IC 95%]	p
Sexe de l'enfant (garçon)	0,51 [0,28-0,93]	0,03
Anémie de la mère	1,62[0,92-2,91]	0,11
Parité (primipare)	0,64 [0,26-1,55]	0,32
Possession de moustiquaire	0,56 [0,30-1,04]	0,07
Infection placentaire palustre	1,06 [0,42-2,70]	0,90

Toutes les analyses sont ajustées sur la maternité de naissance.

## **4.2 Etude des facteurs de risque de RCIU**

### Analyse univariée

Plusieurs variables ont été identifiées. Le jeune âge de la mère ainsi que la primiparité étaient significativement associés au retard de croissance intra utérin (OR [IC 95%]=3,43 [1,87-6,29],  $p<10^{-3}$ ) et (OR [IC 95%]=1,95 [1,17-3,25],  $p=0,01$ ) respectivement. Etant donné la forte corrélation qui existe entre âge et parité, nous avons décidé de retenir la parité dans l'analyse multivariée. Le faible statut anthropométrique (OR [IC 95%]=2,53 [1,68-3,82],  $p<10^{-3}$ ), la petite taille de la mère (OR [IC 95%]=1,64 [1,07-2,52],  $p=0,02$ ) et le sexe

masculin de l'enfant (OR [IC 95%]=1,59 [1,07-2,37],  $p=0,02$ ) augmentaient la probabilité de survenue du RCIU. L'anémie de la mère n'était pas associée de manière significative au risque de RCIU (OR [IC 95%]=0,76 [0,50-1,15],  $p=0,20$ ). L'infection placentaire palustre n'était pas un facteur de risque de RCIU ( $p=0,25$ ) mais elle a quand même été incluse dans le modèle multivarié.

**Tableau 16** : Etude des facteurs de risque de RCIU-Analyse univariée.

Variables	RCIU -			RCIU +			OR [IC 95%]	p
	N=392	%	Moy	N=133	%	Moy		
Age mère (années) en classe								
≤ 20	41	10,4		30	22,5		3,43 [1,87-6,29]	0,000
] 20-25]	91	23,2		38	28,6		1,96 [1,14-3,35]	0,014
] 25-30]	150	38,3		32	24,1		1	
>30	109	27,8		32	24,1		1,38 [0,79-2,38]	0,25
Age moyen mère			27,9			26,3		0,001
Faible statut anthropométrique mère	96	24,5		60	45,1		2,53 [1,68-3,82]	0,000
Parité (primipare)	49	12,5		29	21,8		1,95 [1,17-3,25]	0,01
Infection placentaire palustre	39	9,9		18	13,5		1,42 [0,78-2,57]	0,25
Taille de la mère	392		159,1	133		157,2	0,95 [0,92-0,98]	0,003
Petite taille de la mère	93	23,7		45	33,8		1,64 [1,07-2,52]	0,02
Sexe de l'enfant (garçon)	181	46,2		77	57,9		1,59 [1,07-2,37]	0,02
Anémie maternelle	156	39,8		44	33,1		0,76 [0,50-1,15]	0,20
Nombre de CPN (≥4)	217	55,3		66	49,6		0,84 [0,56-1,28]	0,43
Niveau de scolarité mère (scolarisée)	57	14,5		20	15,0		1,04 [0,60-1,81]	0,89

Prise de TPI	318	81,1		114	85,7	1,34 [0,77-2,32]	0,30
Statut marital (polygamie)	114	29,1		39	29,3	1,01 [0,66-1,56]	0,96
Possession Moustiquaire	261	66,6		83	62,4	0,83 [0,55-1,26]	0,40
Indice de richesse du ménage	385		5,49	131		5,34 0,96 [0,85-1,07]	0,45

---

### Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée figurent dans le tableau 17. La primiparité (OR [IC 95%]=1,93 [1,12-3,32],  $p=0,017$ ) et le faible statut anthropométrique maternel (OR [IC 95%]=2,53 [1,65-3,87],  $p<0,001$ ) étaient significativement associés au RCIU. De la même manière, les nouveau-nés de sexe masculin présentaient un risque plus élevé de RCIU que les filles (OR [IC 95%]=1,68 [1,11-2,55],  $p=0,015$ ). Lors de cette analyse multivariée, la petite taille de la mère n'était plus significativement associée au risque de RCIU ( $p=0,15$ ). L'anémie maternelle ( $p=0,13$ ) et l'infection placentaire palustre ( $p=0,42$ ) quant à elles étaient demeurées non significatives.

**Tableau 17** : Etude des facteurs de risque de RCIU-Analyse multivariée. Régression logistique.

Variabiles	OR [IC 95%]	p
Faible statut anthropométrique de la mère	2,53 [1,65-3,87]	<0,001
Parité (primipare)	1,93 [1,12-3,32]	0,017
Sexe de l'enfant (garçon)	1,68 [1,11-2,55]	0,015
Petite taille de la mère (<155cm)	1,40 [0,88-2,20]	0,15
Anémie de la mère (<110g/dL)	0,71 [0,46-1,11]	0,13
Infection placentaire palustre	1,30 [0,69-2,46]	0,42

Toutes les analyses sont ajustées sur la maternité de naissance.

### **4.3 Implication des facteurs de risque de prématurité et de RCIU sur le risque de survenue du FPN**

Après avoir identifié les facteurs de risque de prématurité et de RCIU, nous avons, dans cette partie, évalué l'impact que ces facteurs pourraient avoir sur le FPN. Notre objectif était de mettre en évidence la force de l'éventuelle association entre ces facteurs de risque et le FPN d'une part et, d'autre part, d'explorer si ces facteurs de risque interviennent sur le FPN

par le biais d'une prématurité ou d'un RCIU. Dans ces analyses deux variables à expliquer ont été successivement utilisées : le FPN et le poids de naissance. Dans le premier cas les analyses ont été faites par un modèle logistique et dans le second cas une régression linéaire a été effectuée.

Dans les deux approches (logistique et linéaire) 4 modèles ont été construits comme indiqué dans la partie Matériel et Méthodes. Tout d'abord, un premier modèle ne contenant pas les variables prématurité et RCIU a été mis en place (modèle 1). Dans ce modèle 1 ont été introduites successivement la variable « prématurité » seule (modèle 2), puis la variable « RCIU » seule (modèle 3). Enfin le modèle 4 a été construit, contenant les deux variables à la fois.

#### **4.3.1 Analyse sans prématurité et sans RCIU (modèle 1)**

Comme on peut le voir sur le tableau 18, parmi les facteurs de risque de prématurité et de RCIU le faible statut anthropométrique de la mère et la parité étaient les seuls associés au faible poids de naissance. En effet les mères ayant un faible statut anthropométrique étaient significativement à risque de donner naissance à un enfant de FPN (OR [IC 95%]=2,04 [1,09-3,82],  $p=0,02$ ). De même nous avons noté que la naissance d'un enfant en FPN était significativement associée à la primiparité (OR [IC 95%]=2,92 [1,47-5,82],  $p=0,002$ ).

Le sexe masculin qui était associé à la fois avec la prématurité et le RCIU ne présentait pas de lien avec le FPN (OR [IC 95%]=0,92 [0,50-1,71],  $p=0,80$ ).

Dans notre travail, l'anémie maternelle à l'accouchement (OR [IC 95%]=1,21 [0,64-2,31],  $p=0,55$ ) et l'infection placentaire palustre (OR [IC 95%]=1,51 [0,63-3,63],  $p=0,36$ ) n'étaient pas des facteurs de risque du FPN.

**Tableau 18** : Facteurs de risque de FPN. Modèle 1 : sans prématurité et sans RCIU. Régression logistique.

Variables	OR	p
Faible statut anthropométrique de la mère	2,04 [1,09-3,82]	0,02
Parité (primipare)	2,92 [1,47-5,82]	0,002
Sexe de l'enfant (garçon)	0,92 [0,50-1,71]	0,80
Petite taille de la mère (<155cm)	1,39 [0,72-2,68]	0,33
Anémie de la mère (<110g/dL)	1,21 [0,64-2,31]	0,55
Infection placentaire palustre	1,51 [0,63-3,63]	0,36

#### 4.3.2 Analyse avec introduction de la prématurité seule dans le modèle 1 (→ modèle 2)

Nous avons introduit la prématurité dans le modèle précédent (modèle 1). Les résultats du modèle ainsi obtenu (modèle 2) sont montrés dans le tableau 19. Comme attendu la prématurité était significativement associé à un risque élevé de survenue du FPN (OR [IC 95%]=2,74 [1,22-6,16], p=0,01).

Outre cela on note que l'introduction de la prématurité ne changeait pas les résultats précédents : les variables qui étaient significatives le sont restées (faible statut anthropométrique de la mère et primiparité) et les autres sont demeurées non significatives (sexe de l'enfant, petite taille et l'anémie de la mère et l'infection placentaire palustre).



**Tableau 19** : Facteurs de risque de FPN. Modèle 2 : avec prématurité seul. Régression logistique.

Variables	OR	p
Prématurité	2,74 [1,22-6,16]	0,01
Faible statut anthropométrique de la mère	2,09 [1,11-3,94]	0,02
Parité (primipare)	3,04 [1,51-6,11]	0,002
Sexe de l'enfant (garçon)	0,99 [0,53-1,85]	0,97
Petite taille de la mère (<155cm)	1,36 [0,70-2,65]	0,36
Anémie de la mère (<110g/dL)	1,14 [0,59-2,19]	0,70
Infection placentaire palustre	1,52 [0,63-3,69]	0,35

#### 4.3.3 Analyse avec introduction du RCIU seul dans le modèle 1 (→ Modèle 3)

Les résultats après avoir ajusté le modèle 1 sur le RCIU figurent dans le tableau 20 (modèle 3).

Le RCIU était évidemment fortement lié à un risque accru de survenue du FPN (OR [IC 95%]=11,01 [5,28-22,97],  $p<10^{-3}$ ). Le faible statut anthropométrique de la mère qui était associé au risque de FPN est devenu non significatif en présence du RCIU (OR [IC 95%]=1,34 [0,68-2,67],  $p=0,40$ ) traduisant ainsi le rôle médiateur joué par le RCIU. Par contre la primiparité était demeurée significativement associée au risque de FPN (OR [IC 95%]=2,34 [1,09-5,03],  $p=0,03$ ) mais avec un impact moins fort que dans le modèle 1 (OR=2,92,  $p=0,002$ ). L'effet de la primiparité sur le FPN semble donc être un effet propre indépendant mais avec une partie médiée par le RCIU.

Même si les autres variables non significatives le sont restées, il est intéressant de noter une baisse de leur OR en présence du RCIU. (1,13 Versus 1,39) pour la petite taille de la mère, (1,29 Versus 1,51) pour l'infection placentaire palustre.

**Tableau 20** : Facteurs de risque de FPN. Modèle 3 : avec RCIU seul. Régression logistique.

Variabes	OR	p
RCIU	11,01 [5,28-22,97]	0,000
Faible statut anthropométrique de la mère	1,34 [0,68-2,67]	0,40
Parité (primipare)	2,34 [1,09-5,03]	0,03
Sexe de l'enfant (garçon)	0,68 [0,35-1,33]	0,26
Petite taille de la mère (<155cm)	1,13 [0,55-2,32]	0,73
Anémie de la mère (<110g/dL)	1,42 [0,71-2,83]	0,32
Infection placentaire palustre	1,29 [0,50-3,35]	0,60

#### 4.3.4 Analyse avec introduction simultanée de la prématurité et du RCIU dans le modèle 1 (→ modèle 4)

Les résultats du modèle 4 qui comportent à la fois prématurité et RCIU sont présentés dans le tableau 21. Ils sont proches de ceux du modèle 3. En plus de la prématurité (OR [IC 95%]=35,76 [7,50-170,64],  $p<10^{-3}$ ) et du RCIU (OR [IC 95%]=56,63 [13,13-244,32],  $p<10^{-3}$ ), la primiparité (OR [IC 95%]=2,42 [1,09-5,35],  $p=0,03$ ) était restée liée à un risque plus grand de survenue du FPN. On note ici que l'OR associé au RCIU était 1,5 fois supérieur à l'OR associé à la prématurité.

**Tableau 21:** Facteurs de risque de FPN. Modèle 4 : avec prématurité et RCIU. Régression logistique.

Variables	OR	p
Prématurité	35,76 [7,50-170,64]	<10 <sup>-3</sup>
RCIU	56,63 [13,13-244,32]	<10 <sup>-3</sup>
Faible statut anthropométrique de la mère	1,36 [0,67-2,76]	0,39
Parité (primipare)	2,42 [1,09-5,35]	0,03
Sexe de l'enfant (garçon)	0,73 [0,37-1,47]	0,38
Petite taille de la mère (<155cm)	1,05 [0,50-2,20]	0,88
Anémie de la mère (<110g/dL)	1,27 [0,62-2,60]	0,51
Infection placentaire palustre	1,28 [0,48-3,40]	0,62

## Récapitulatif

Le tableau ci-dessous regroupe les résultats de l'analyse des facteurs de risque de prématurité, de RCIU ainsi que l'exploration des facteurs de risque de FPN (modèle 1 et modèle 4).

**Tableau 22:** Récapitulatif des analyses des facteurs de risque de prématurité, RCIU et FPN (régression logistique).

Covariables		Variables dépendantes			
		<i>Odds Ratio[95%CI], p-value</i>			
		Prématurité	RCIU	FPN (modél 1)	FPN (modél 4)
Prématurité		-	-	-	35,76 [7,50-170,64], <10 <sup>-3</sup>
RCIU		-	-	-	56,63 [13,13-244,32], <10 <sup>-3</sup>
Faible statut anthropométrique mère		-	2,53 [1,65-3,87], <0,001	2,04 [1,09-3,82], 0,02	1,36 [0,67-2,76], 0,39
Primipare		0,80 [0,34-1,87], 0,60	1,93 [1,12-3,32], 0,017	2,92 [1,47-5,82], 0,002	2,42 [1,09-5,35], 0,03
Sexe de l'enfant (masculin)		0,52 [0,29-0,95], 0,03	1,68 [1,11-2,55], 0,015	0,92 [0,50-1,71], 0,80	0,73 [0,37-1,47], 0,38
Petite taille de la mère (<155cm)		-	1,40 [0,88-2,20], 0,15	1,39 [0,72-2,68], 0,33	1,05 [0,50-2,20], 0,88
Anémie maternelle (<110g/L)		1,64[0,92-2,93], 0,09	0,71 [0,46-1,11], 0,13	1,21 [0,64-2,31], 0,55	1,27 [0,62-2,60], 0,51
Infection placentaire palustre		1,09 [0,43-2,75], 0,86	1,30 [0,69-2,46], 0,42	1,51 [0,63-3,63], 0,36	1,28 [0,48-3,40], 0,62

#### **4.4 Impact sur le poids de naissance moyen des facteurs de risque de prématurité et RCIU**

Dans cette partie nous avons étudié les effets des facteurs de risque de prématurité et de RCIU sur le poids moyen de naissance. La même stratégie d'exploration que précédemment a été adoptée : une 1<sup>ière</sup> analyse sans les variables prématurité et RCIU (modèle 1 bis) ; introduction successive de la prématurité seule puis du RCIU seul dans le modèle 1 bis (modèles 2 bis puis 3 bis respectivement) ; enfin introduction de la prématurité et du RCIU dans le même modèle (modèle 4 bis). Nous avons utilisé dans cette analyse un modèle de régression linéaire.

##### **4.4.1 Analyse sans prématurité ni RCIU (modèle 1 bis)**

Les mères primipares et celles ayant un faible statut anthropométrique donnaient naissance à des enfants dont le poids moyen était significativement plus bas ( $\beta=-192,18$  ;  $p<10^{-3}$ ) et ( $\beta=-158,27$  ;  $p<10^{-3}$ ) respectivement. La petite taille de la mère était également associée à une diminution du poids de naissance ( $\beta=-127,88$  ;  $p=0,001$ ).

Les garçons ( $\beta=61,9$  ;  $p=0,05$ ) avaient un poids de naissance moyen supérieur à celui des filles mais cet effet était marginal.

L'association entre l'infection placentaire palustre et le poids moyen de naissance n'était pas significative ( $\beta=-42,9$  ;  $p=0,42$ ).

**Tableau 23** : Impact sur le poids de naissance moyen en gramme. Modèle 1 bis : sans prématurité et sans RCIU. Régression linéaire.

Variables	Coefficient $\beta$	p
Constante	3063,7	$<10^{-3}$
Faible statut anthropométrique de la mère	-158,27	$<10^{-3}$
Parité (Primipare)	-192,18	$<10^{-3}$
Sexe de l'enfant (garçon)	61,9	0,05
Petite taille de la mère (<155cm)	-127,88	0,001
Anémie de la mère (<110g/dL)	16,14	0,63
Infection placentaire palustre	-42,9	0,42

#### 4.4.2 Analyse avec introduction de la prématurité seule dans le modèle 1 bis (→ modèle 2 bis)

On observe ici que la prématurité avait un effet négatif à la limite de la significativité sur le poids de naissance des enfants ( $\beta=-98,69$ ;  $p=0,06$ ). Ainsi, logiquement, l'introduction de la prématurité dans le modèle 1 ne modifiait pas sensiblement les relations entre les autres covariables et le poids moyen de naissance.

**Tableau 24** : Impact sur le poids de naissance moyen en gramme. Modèle 2 : avec prématurité seul. Régression linéaire.

Variables	Coefficient $\beta$	p
Constante	3078,06	$<10^{-3}$
Prématurité	-98,69	0,06
Faible statut anthropométrique de la mère	-160,70	$<10^{-3}$
Parité (primipare)	-194,17	$<10^{-3}$
Sexe de l'enfant (garçon)	56,29	0,08
Petite taille de la mère (<155cm)	-125,98	0,001
Anémie de la mère (<110g/dL)	20,69	0,53
Infection placentaire palustre	-42,69	0,42

#### 4.4.3 Analyse avec introduction du RCIU seul dans le modèle 1 bis (→ modèle 3 bis)

Les résultats du modèle avec la variable RCIU seule figurent dans le tableau 25. Le RCIU était très significativement associé à une diminution du poids de naissance. Le faible statut anthropométrique de la mère, la parité (primiparité) et la petite taille de la mère restaient significativement associés à une diminution du poids moyen de naissance. Toutefois concernant le faible statut anthropométrique et la petite taille de la mère, leur impact était fortement réduit signifiant que le RCIU joue un rôle médiateur entre ces facteurs et le poids moyen de naissance. Pour la primiparité la réduction était moins importante. En effet pour le faible statut anthropométrique de la mère, le coefficient était passé de (-158,27) dans le modèle 1 à (-71,80) dans le modèle 3 bis ; pour la primiparité il était passé de (-192,18) à (-130,03) ; et pour la petite taille de la mère, de (-127,88) à (-97,78).

**Tableau 25** : Impact sur le poids de naissance moyen en gramme. Modèle 3 : avec RCIU seul. Régression linéaire.

Variables	Coefficient $\beta$	p
Constante	3127,33	$<10^{-3}$
RCIU	-482,40	$<10^{-3}$
Faible statut anthropométrique de la mère	-71,80	0,02
Parité (primipare)	-130,04	0,001
Sexe de l'enfant (garçon)	106,58	$<10^{-3}$
Petite taille de la mère (<155cm)	-97,78	0,002
Anémie de la mère (<110g/dL)	-11,65	0,68
Infection placentaire palustre	-21,27	0,63

#### 4.4.4 Analyse avec introduction simultanée de la prématurité et du RCIU dans le modèle 1 bis (→ modèle 4 bis)

Dans ce modèle on note que la prématurité et le RCIU avaient logiquement un impact négatif fort sur le poids moyen de naissance (-231,31) et (-512,60) respectivement. Pour les autres facteurs, les résultats étaient ici encore très proches du modèle 3 bis. On remarque que même si leur impact était diminué, ces facteurs conservaient un petit effet négatif propre sur le poids moyen de naissance.



**Tableau 26** : Impact sur le poids de naissance moyen en gramme. Modèle 4 : avec prématurité et avec RCIU. Régression linéaire.

<b>Variables</b>	<b>Coefficient <math>\beta</math></b>	<b>p</b>
Constante	3163,4	$<10^{-3}$
Prématurité	-231,31	$<10^{-3}$
RCIU	-512,60	$<10^{-3}$
Faible statut anthropométrique de la mère	-73,56	0,01
Parité (primipare)	-130,33	0,001
Sexe de l'enfant (garçon)	96,86	$<10^{-3}$
Petite taille de la mère (<155cm)	-90,72	0,003
Anémie de la mère (<110g/dL)	-1,92	0,94
Infection placentaire palustre	-19,56	0,65

**Tableau 27 : Récapitulatif des analyses sur le poids moyen de naissance.**

Covariables	Poids de naissance (gramme) (Modèle 1)			Poids de naissance (gramme) (Modèle 4)		
	coefficient	Ecart type	p	Coefficient	Ecart type	p
Constante	3063,74	35,35	$<10^{-3}$	3163,45	29,91	$<10^{-3}$
Prématurité	-			-231,31	44,29	$<10^{-3}$
RCIU	-			-512,60	31,84	$<10^{-3}$
Faible statut anthropométrique de la mère	-158,27	35,50	$<10^{-3}$	-73,56	29,46	0,01
Primiparité	-192,18	45,82	$<10^{-3}$	-130,33	37,45	0,001
Sexe de l'enfant (garçon)	61,97	32,37	0,05	96,86	26,55	$<10^{-3}$
Petite taille de la mère (<155cm)	-127,88	37,37	0,001	-90,72	30,47	0,003
Anémie de la mère (<110g/L)	16,14	33,70	0,63	-1,92	27,51	0,94
Infection placentaire palustre	-42,90	53,02	0,42	-19,56	43,10	0,65

## **V- Résultats de la 2ème partie : Analyse de l'évolution statur pondérale de 0 à 18 mois.**

Cette partie de l'étude a porté sur 520 enfants suivis de la naissance à 18 mois de vie. Au total, avec les mesures de poids et de taille répétées sur la période de suivi, 4612 HAZ-scores et 4606 WHZ-score ont été calculés selon les normes de l'OMS. La population de référence utilisée était celle de l'OMS 2006.

Nous avons noté 12,7% de valeurs manquantes pour HAZ et ce taux allait de 4,4% à la 1<sup>ère</sup> visite mensuelle à un maximum de 16,9% atteint à la visite du 15<sup>ème</sup> mois. Concernant WHZ, nous avons enregistré 12,9% de valeurs manquantes et ce taux variait de 4,8% à 16,9%.

Dans cette partie nous commencerons par quelques résultats descriptifs de la population au cours du suivi. Ces descriptions concernent essentiellement l'évolution des indices de croissance mais également les habitudes alimentaires et la morbidité palustre. A la suite de cette partie descriptive l'évolution de ces indicateurs sera analysée par le biais de modèles mixtes.

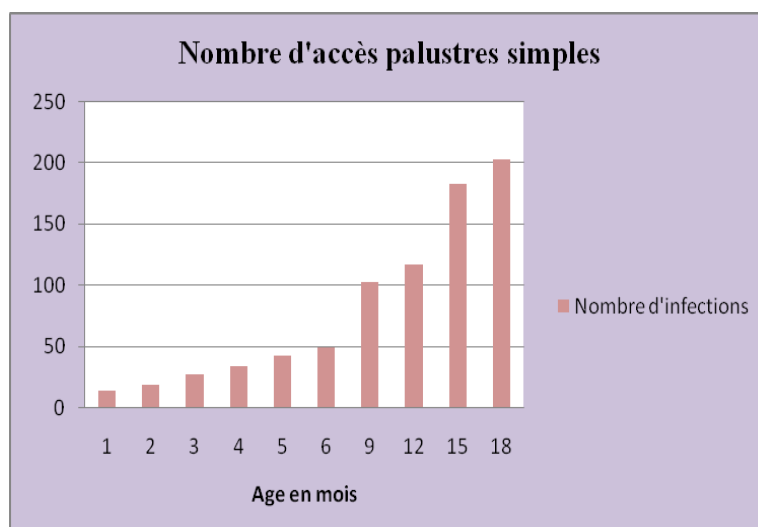
### **5.1 Description de l'évolution staturo-pondérale et des éléments de suivi**

#### **5.1.1 Morbidité palustre durant le suivi.**

Au cours du suivi, au total 784 épisodes d'accès palustres ont été diagnostiqués. Nous avons noté une progression constante du nombre mensuel d'infections au fur et à mesure que les enfants grandissaient passant de 13 accès palustres le 1<sup>er</sup> mois à 102 puis 202 accès palustres recensés à 9 et 18 mois respectivement.

La figure 11 illustre cette augmentation.

**Figure 11** : Nombre d'accès palustres mensuel de la naissance à 18 mois.



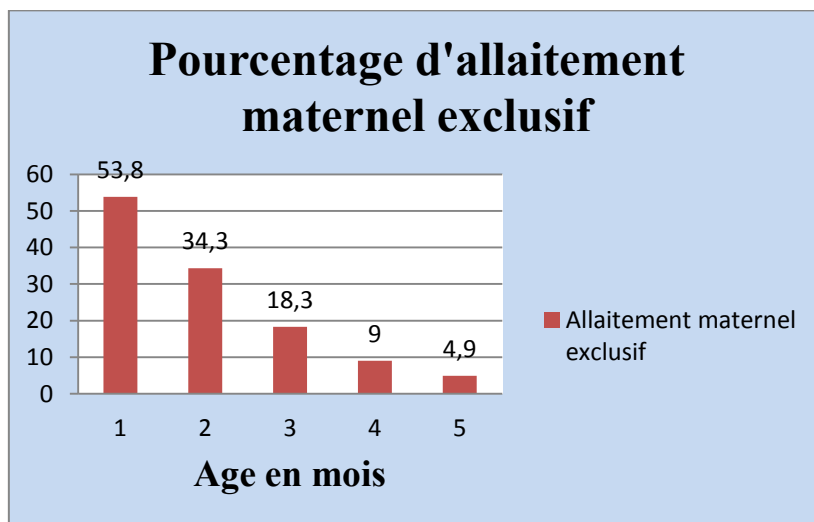
### 5.1.2 Description des pratiques alimentaires durant le suivi.

Nous avons étudié le profil des pratiques alimentaires des enfants de la cohorte sur 2 périodes : la période de la naissance à 6 mois où l'OMS recommande un allaitement maternel exclusif et la période à partir de 6 mois où il est recommandé un allaitement maternel complété avec des aliments solides ou liquides nutritifs et non nutritifs.

Nous avons observé dans notre population d'étude un très mauvais suivi de la recommandation d'allaitement maternel exclusif. En effet les mères introduisaient très tôt des aliments nutritifs ou non nutritifs en plus du lait maternel puisque déjà dès le 1<sup>er</sup> mois nous avons recensé un taux d'allaitement maternel exclusif de seulement 53,8%. Et ce taux a chuté progressivement à 18% à l'âge de 3 mois et à moins de 5% à 5 mois. Même si les quantités « d'apports complémentaires » étaient très faibles, dès les tout premiers mois de vie nous avons observé que de nombreuses mères commençaient à « faire goûter » à l'enfant de l'eau ou encore des tisanes (parfois à vertu « médicale »). Elles signalaient ces habitudes lors des enquêtes mensuelles de manière tout à fait naturelle, ce qui peut laisser entendre

indirectement qu'elles n'avaient pas connaissance des recommandations. L'évolution de l'allaitement maternel exclusif est marquée sur la figure 12.

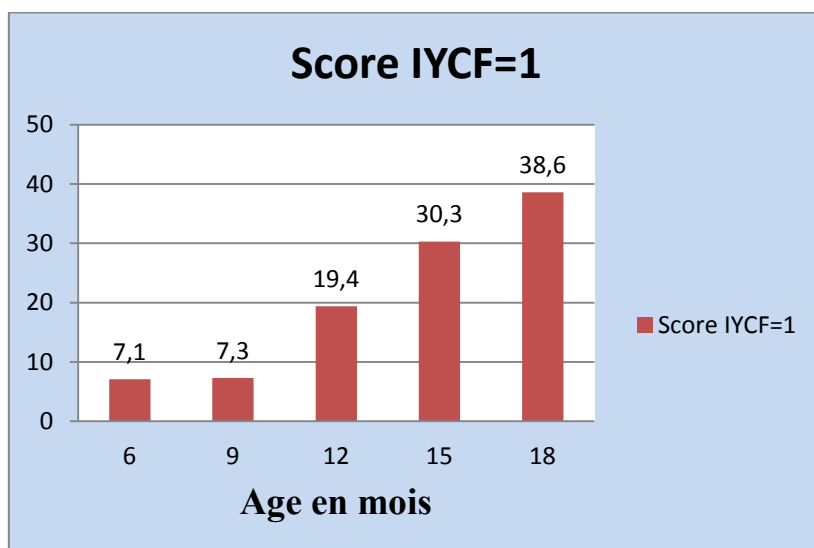
**Figure 12** : Taux d'allaitement maternel de 0 à 5 mois.



A partir de 6 mois, les habitudes alimentaires se sont améliorées dans la population puisque le pourcentage d'enfants ayant de bonnes pratiques alimentaires (score = 1) a augmenté de façon progressive allant de 7,14% à 19,4% à un an. Ces pratiques alimentaires étaient évaluées sur la base de l'indice IYCF (Infant and Young Child Feeding practices » qui prend la valeur 1 lorsque les recommandations de l'OMS sont suivies. Malgré cette augmentation, le profil alimentaire de notre population d'étude était globalement mauvais puisque à 18 mois moins de 50% avaient une alimentation en quantité et en qualité telle que recommandée par l'OMS.

L'évolution du pourcentage d'enfants ayant un score IYCF égal à 1 sur la période de 6 à 18 mois est illustrée sur la figure 13.

**Figure 13** : Evolution des pratiques alimentaires de 6 à 18 mois.



### 5.1.3 Comparaison des indices de croissance de notre population à ceux de la population de référence

La comparaison d'une population d'étude à la population de référence permet de détecter les individus malnutris, de calculer le taux de malnutrition à l'échelle de la population et d'en mesurer la gravité. Ces éléments servent d'arguments objectifs au déclenchement de politiques de santé publique. La malnutrition est dite modérée lorsque le z-score est situé entre -2 et -3 écarts types. Elle est sévère lorsque le z-score est inférieur ou égal à -3.

Les scores moyens (DS) de HAZ et de WHZ dans la population d'étude étaient respectivement de - 0,78 (1,18) et de -0,41 (1,16).

A chaque trimestre les Z-scores moyens de notre population étaient significativement inférieurs à 0, indiquant que nos enfants étaient plus maigres (WHZ) et présentaient un retard

de croissance (HAZ) par rapport à la population de référence. L'ensemble des résultats figure dans le tableau 28.

**Tableau 28:** Z-scores moyen de la population d'étude versus population de référence.

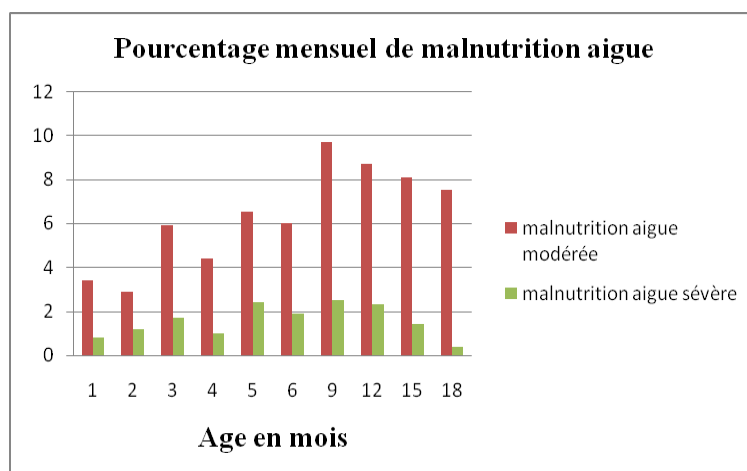
Mois de mesure	HAZ (DS)	<i>p</i>	WHZ (DS)	<i>p</i>
3	-0,46 (1,20)	$<10^{-3}$	-0,27 (1,21)	$<10^{-3}$
6	-0,59 (1,10)	$<10^{-3}$	-0,49 (1,18)	$<10^{-3}$
9	-0,88 (1,15)	$<10^{-3}$	-0,62 (1,21)	$<10^{-3}$
12	-1,08 (1,15)	$<10^{-3}$	-0,65 (1,16)	$<10^{-3}$
15	-1,29 (1,17)	$<10^{-3}$	-0,63 (1,08)	$<10^{-3}$
18	-1,39 (1,17)	$<10^{-3}$	-0,64 (1,01)	$<10^{-3}$

L'évolution de ces indicateurs n'est cependant pas similaire. Pour ce qui concerne HAZ, mesurant le retard de croissance des enfants, il augmente progressivement tout au long du suivi. A l'inverse, la maigreur de la population (WHZ) semble se stabiliser autour de 9 mois et stagner par la suite.

#### 5.1.4 Taux de malnutrition aigue dans notre population.

Elle est caractérisée par le z-score WHZ. Dans notre population la malnutrition aigue *modérée* était prédominante avec un taux qui a doublé sur la période de suivi, allant de 3,4% à 1 mois à 7,5% à 18 mois. On a observé un pic à 9,7% au 9<sup>ème</sup> mois puis le taux est resté relativement élevé. Le taux de malnutrition aigue *sévère* était plus stable, passant de 0,8% au premier mois à 0,4% à 18 mois. Si ici encore un pic a été enregistré au 9<sup>ème</sup> mois, la malnutrition aigue sévère semblait se répartir de façon plus équilibrée.

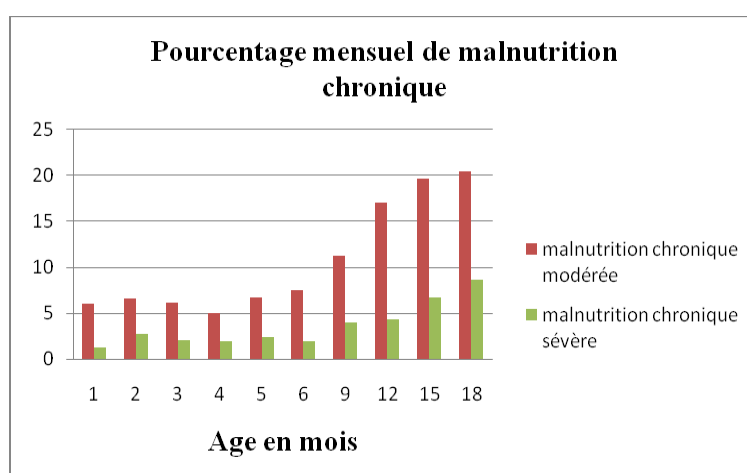
**Figure 14** : Evolution mensuelle du taux de malnutrition aigue.



### 5.1.5 Taux de malnutrition chronique dans notre population

Elle se mesure avec le z-score HAZ. La malnutrition chronique *modérée* dans notre population était assez faible et stable durant les 6 premiers mois de vie. Elle a connu une progression dès le 9<sup>ème</sup> mois atteignant un taux de 20,5% à 18 mois. La forme *sévère* était beaucoup moins importante mais évoluait d'une allure semblable à la forme modérée, avec une augmentation à partir du 9<sup>ème</sup> mois.

**Figure 15** : Evolution mensuelle du taux de malnutrition chronique.



Sur l'allure globale de ces 2 diagrammes, nous constatons que la fluctuation mensuelle de la malnutrition aigue était plus importante et plus précoce que celle de la malnutrition



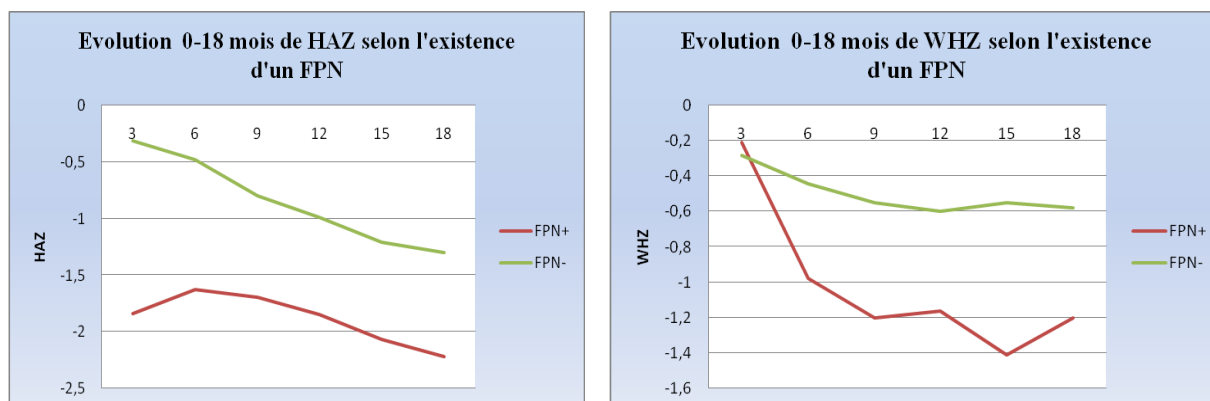
chronique. Cette observation est cohérente avec le fait que le poids est une mesure anthropométrique plus labile et plus sujette à des changements que la taille.

### 5.1.6 Evolution des indicateurs de croissance des enfants selon l'existence d'un FPN

L'analyse des courbes d'évolution des indices anthropométriques montre que les enfants nés avec un FPN avaient un déficit staturo-pondéral par rapport aux enfants nés avec un poids normal et que ce déficit était maintenu durant tout le suivi. Concernant le HAZ, les enfants de FPN présentaient une amorce de rattrapage au cours des 6 premiers mois de vie. Cependant, à partir de 6 mois ce rattrapage s'est arrêté et les 2 courbes avaient alors évolué de manière parallèle.

En observant la courbe de WHZ, nous constatons que d'emblée l'écart s'était creusé et s'était maintenu jusqu'au 15<sup>ème</sup> mois malgré une stabilisation provisoire entre le 9<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois. A cette date une tentative de récupération pondérale a été observée mais qui semblait insuffisante pour combler le déficit.

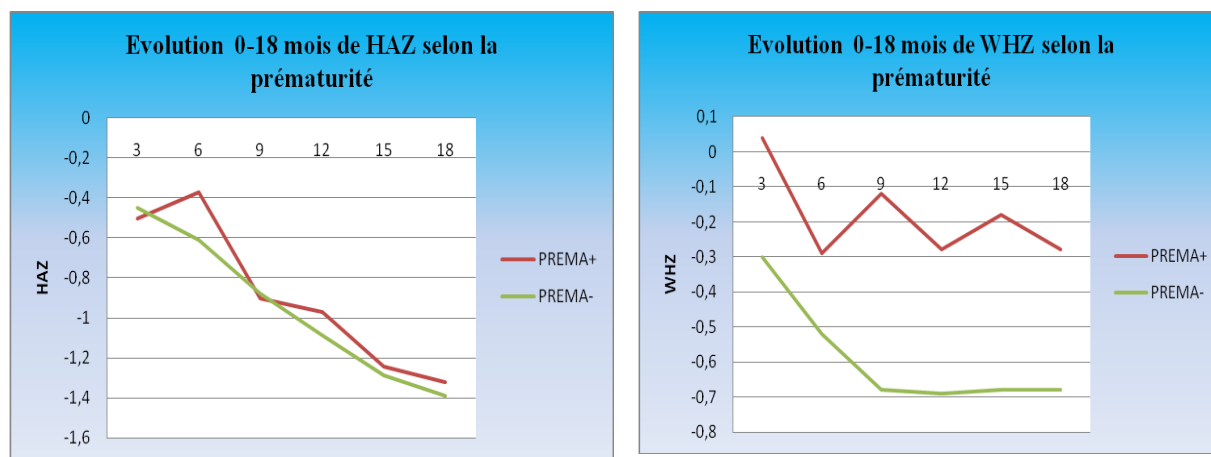
**Figure 16** : Courbes d'évolution de HAZ et WHZ selon l'existence ou non d'un FPN.



### 5.1.7 Evolution des indicateurs de croissance des enfants selon l'existence d'une prématurité

La figure 17 montre respectivement l'évolution des z-scores HAZ et WHZ chez les enfants prématurés et ceux nés à terme. Concernant HAZ, nous observons une évolution compatible avec un rattrapage fugace entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois. Par la suite les z-scores ont adopté une allure semblable à celle des enfants nés à terme. Les z-scores WHZ ont évolué en dents de scie alternant rattrapage et perte pondérale avec une allure bien différenciée de celle des enfants nés à terme. Mais il est frappant de remarquer que les courbes des prématurés restaient au dessus de celles des autres enfants. Ceci pourrait traduire à notre point de vue l'existence d'un potentiel de rattrapage staturo-pondérale chez nouveau-nés prématurés.

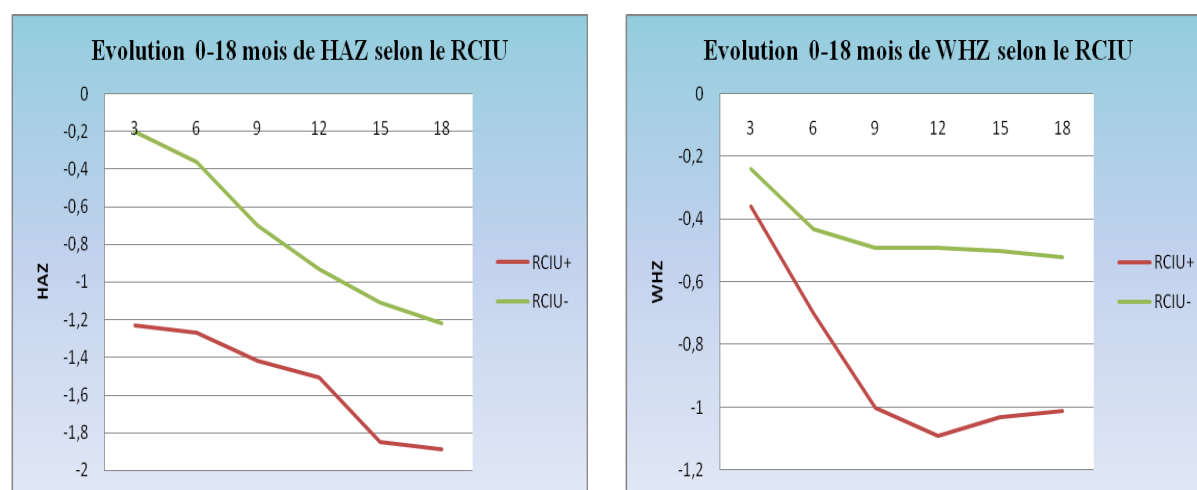
**Figure 17** : Courbes d'évolution de HAZ et WHZ selon l'existence ou non d'une prématurité.



### 5.1.8 Evolution des indicateurs de croissance des enfants selon l'existence d'un RCIU.

Dans notre population d'étude, les nouveau-nés en RCIU avaient une mauvaise évolution tout au long du suivi qui touchait aussi bien le poids que la taille. Concernant HAZ, la courbe avait une allure descendante continue et constante ne montrant aucun signe de récupération de croissance jusqu'à l'âge de 18 mois mais avec toutefois, un semblant de stabilisation entre 15 et 18 mois. Nous avons noté pour WHZ que le retard pondéral était important et massif de la naissance jusqu'à 9 mois. Une tentative de rattrapage pondéral a eu lieu tardivement, après l'âge de 1 an, mais celle-ci était de toute façon insuffisante.

**Figure 18** : Courbes d'évolution de HAZ et WHZ selon l'existence ou non d'un RCIU.

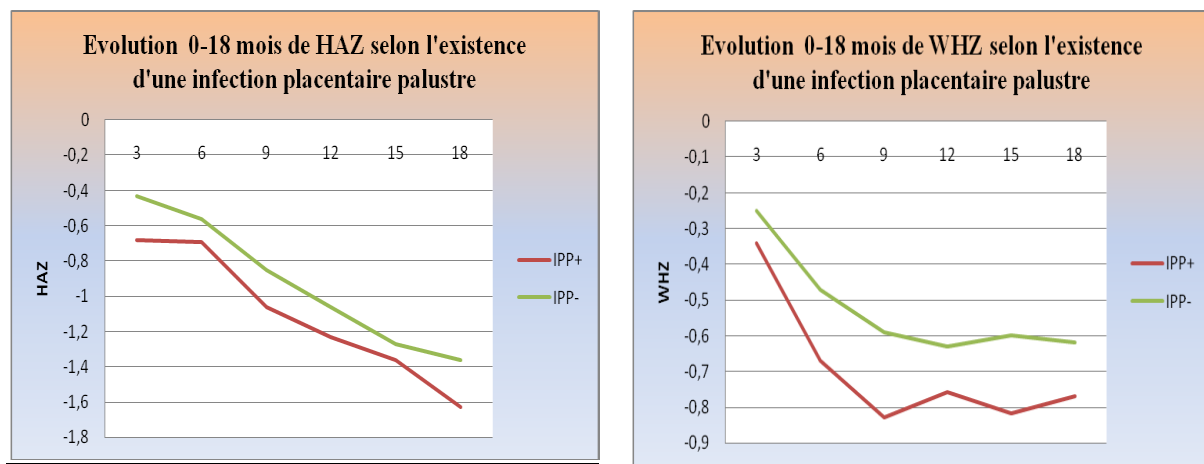


Les courbes d'évolution de HAZ et WHZ chez les enfants nés avec un RCIU sont proches de celles observées chez les enfants nés de FPN. Cette observation concorde avec le fait que la majorité des PN est due à un RCIU.

### 5.1.9 Evolution des indicateurs de croissance des enfants selon l'existence d'une infection placentaire palustre.

Que ce soit pour HAZ ou pour WHZ, les courbes des enfants nés d'un placenta infecté restaient en dessous de celles des enfants nés d'un placenta sain montrant ainsi une plus mauvaise évolution staturo-pondérale. Sur HAZ l'écart noté semblait moins important que sur WHZ.

**Figure 19** : Courbes d'évolution de HAZ et WHZ selon l'existence ou non d'une infection placentaire palustre.



Au terme de cette partie descriptive, nous avons montré que la morbidité palustre représentait dans cette population un poids important et croissant entre la naissance jusqu'à la fin du suivi. Il nous est apparu également que les pratiques alimentaires des mères vis-à-vis de leurs enfants entre 0 à 18 mois n'étaient pas conformes aux recommandations de l'OMS. Les courbes d'évolution de HAZ et de WHZ ont montré que, d'une manière générale, notre population d'étude présentait des troubles de croissance comparée à la population de référence. Plus particulièrement nous avons également remarqué que les enfants nés avec un

FPN, en RCIU et nés d'un placenta infecté par *Plasmodium falciparum* avaient une croissance très perturbée. Ce constat n'a pas été fait avec la même intensité pour les prématurés.

Dans la partie suivante nous allons analyser l'évolution staturo-pondérale de ces enfants, avec l'objectif d'identifier les facteurs qui influencent positivement ou négativement la croissance.

## **5.2 Analyse de l'évolution de HAZ de 0 à 18 mois**

Nous avons utilisé pour cette analyse un modèle linéaire mixte avec une ordonnée à l'origine ET une pente aléatoires. L'introduction d'une pente aléatoire sur l'âge améliorait le critère BIC (BIC du modèle avec pente = 9948,57 ; BIC du modèle sans pente = 10085,13). De même la variance résiduelle était diminuée après l'introduction d'une pente aléatoire, 0,61 contre 0,67 pour le modèle sans pente.

### Analyse univariée

Au terme de l'analyse univariée, seuls la taille de naissance et un nombre de CPN  $\geq 4$  étaient significativement associés avec une augmentation de HAZ. A l'inverse, l'existence d'un FPN et d'un RCIU, l'état nutritionnel de la mère et la primiparité, les pratiques alimentaires, le sexe masculin et le nombre d'accès palustres simples durant la période de suivi étaient significativement associés à une diminution de HAZ. Paradoxalement, un bon score IYCF traduisant de bonnes pratiques alimentaires était associé à une croissance plus faible ( $P < 10^{-3}$ ). Bien que non significative ( $p = 0,9$ ) la prématurité a été incluse dans le modèle multivarié.

**Tableau 29** : Facteurs associés à HAZ. Analyse univariée.

HAZ			
Variables	Coefficient	Ecart type	<i>p</i>
Taille de naissance	0,23	0,02	<10 <sup>-3</sup>
Nombre de CPN (≥4)	0,22	0,09	0,01
FPN	-1,36	0,14	<10 <sup>-3</sup>
RCIU	-0,97	0,09	<10 <sup>-3</sup>
Petite taille de la mère (<155cm)	-0,45	0,09	<10 <sup>-3</sup>
Faible statut anthropométrique	-0,35	0,09	<10 <sup>-3</sup>
Parité (primiparité)	-0,25	0,12	0,03
Score IYCF	-0,27	0,03	<10 <sup>-3</sup>
Sexe de l'enfant (garçon)	-0,23	0,08	0,006
Nombre d'APS	-0,11	0,02	<10 <sup>-3</sup>
Prématurité	-0,01	0,14	0,9
Infection placentaire palustre	-0,08	0,14	0,56
Niveau scolarité mère (scolarisé)	0,06	0,12	0,64
Statut marital (polygamie)	0,03	0,09	0,72
Prise de TPI	0,10	0,11	0,37
Anémie maternelle	0,08	0,09	0,33

Analyse multivariée

Les résultats de l'analyse multivariée sont inscrits dans le tableau 30. Ils montrent que le FPN ( $p=0,001$ ), le RCIU ( $p<10^{-3}$ ), la petite taille ( $p=0,001$ ) ainsi que le faible statut anthropométrique de la mère ( $p=0,03$ ) étaient restés significativement associés à une mauvaise croissance. Inversement, la taille de naissance était positivement associée à une bonne croissance ( $p<10^{-3}$ ).

L'effet apparemment paradoxal de la variable IYCF associant une bonne pratique alimentaire à une croissance plus faible ( $P < 10^{-3}$ ) se maintient en multivarié. La morbidité palustre n'était plus liée à l'évolution de HAZ ( $p = 0,15$ ) lors de l'analyse multivariée tandis que l'absence d'effet de la prématurité était confirmée ( $p = 0,14$ ).

**Tableau 30** : Facteurs associés à HAZ de 0 à 18 mois. Modèle linéaire mixte à intercept et pente aléatoires. Analyse multivariée.

		HAZ		
Covariables		Coefficient	Ecart-type	p
<b>Effets fixes</b>				
	Intercept	-7,77	0,90	$<10^{-3}$
	FPN	-0,44	0,14	0,001
	RCIU	-0,50	0,09	$<10^{-3}$
	Petite taille de la mère (<155cm)	-0,26	0,08	0,001
	Faible statut anthropométrique	-0,16	0,08	0,03
	Taille de naissance	0,16	0,02	$<10^{-3}$
	Score IYCF	-0,18	0,03	$<10^{-3}$
	Nombre d'APS	-0,03	0,02	0,15
	Prématurité	-0,17	0,12	0,14
	Parité (primipare)	NS		
	Nombre de CPN ( $\geq 4$ )	NS		
	Sexe (garçon)	-0,29	0,07	$<10^{-3}$
	Age de l'enfant	-0,03	0,008	$<10^{-3}$
<b>Effets aléatoires</b>				
	Variance inter-enfant	0,69	0,03	
	Pente aléatoire	0,04	0,002	
	Variance résiduelle	0,61	0,008	

L'effet paradoxal obtenu entre le score IYCF et la croissance nous a amené à explorer de différentes façons l'information nutritionnelle recueillie auprès des mères. Ces méthodes et leurs résultats sont abordés dans le paragraphe suivant.

### **5.2.1 Facteurs associés à l'évolution de HAZ : exploration de l'effet apparemment paradoxal des données nutritionnelles.**

Afin de tenter de comprendre cet effet, différentes analyses ont été menées à partir des données dont nous disposions.

Dans un premier temps nous avons pris l'option d'ignorer l'information sur l'allaitement et d'analyser uniquement l'information nutritionnelle après 6 mois. Nous n'avons donc pris en considération et introduit dans le modèle multivarié que « Minimum Dietary Diversity (MDD) » et « Minimum Meal Frequency (MMF) », les deux composantes de l'indice IYCF après 6 mois. MDD est un indicateur de diversité alimentaire et MMF caractérise le nombre de repas consommés par l'enfant. Pour chacune de ces 2 variables, le coefficient était négatif, correspondant là encore à un effet paradoxal.

Dans un second temps, nous avons créé 2 variables composites en rajoutant l'allaitement entre 0 et 6 mois aux informations précédentes (MDD d'une part et MMF d'autre part). Ces 2 variables représentaient donc les informations nutritionnelles de la naissance à 18 mois et là encore le résultat était analogue aux précédents avec la persistance d'un coefficient négatif.

### **5.3 Analyse de l'évolution de WHZ de 0 à 18 mois**

Ici encore un modèle linéaire mixte avec une ordonnée à l'origine et une pente aléatoires a été utilisé. L'introduction d'une pente aléatoire sur l'âge améliorait le critère BIC (BIC du modèle avec pente = 11404,12 ; BIC du modèle sans pente = 11447,65). Avec la pente aléatoire la variance résiduelle était diminuée de 0,77 à 0,73.



### Analyse univariée

Durant l'analyse univariée, parmi l'ensemble des variables étudiées, le FPN, le RCIU, le faible statut anthropométrique de la mère et la morbidité palustre étaient significativement associés à une diminution de WHZ, à l'inverse du score IYCF qui avait une relation positive avec WHZ. Tous ont été inclus dans l'analyse multivariée. La prématurité ( $p = 0,11$ ) et le sexe de l'enfant bien que non significatif ( $p=0,3$ ) ont également été retenus.

**Tableau 31** : Facteurs associés à WHZ. Analyse univariée.

Variables	WHZ		
	Coefficient	Ecart type	P
FPN	-0,32	0,14	0,02
RCIU	-0,22	0,09	0,01
Faible statut anthropométrique	-0,39	0,08	$<10^{-3}$
Nombre d'APS	-0,07	0,02	0,001
Score IYCF	0,14	0,03	$<10^{-3}$
Prématurité	0,20	0,13	0,11
Sexe de l'enfant (garçon)	-0,08	0,07	0,30
Taille de naissance	-0,01	0,02	0,41
Petite taille de la mère ( $<155\text{cm}$ )	0,03	0,09	0,74
Anémie maternelle	0,04	0,08	0,59
Parité (primiparité)	-0,10	0,11	0,35
Infection placentaire palustre	-0,16	0,13	0,21
Nombre de CPN ( $\geq 4$ )	0,08	0,08	0,31
Niveau scolarité mère (scolarisé)	-0,02	0,11	0,84
Statut marital (polygamie)	-0,09	0,08	0,29
Prise de TPI	-0,05	0,10	0,62

### Analyse multivariée

Le tableau 32 montre les résultats de l'analyse multivariée. Les enfants nés d'une mère ayant un faible statut anthropométrique étaient significativement plus maigres ( $p < 10^{-3}$ ). A l'inverse un bon score IYCF était associé à un bon statut pondéral ( $p < 10^{-3}$ ). Les enfants nés avec un FPN étaient plus maigres mais cette association était à la limite de la significativité ( $p = 0,05$ ). Dans notre travail aucun des 2 mécanismes du FPN à savoir la prématurité ( $p = 0,15$ ) et le RCIU ( $p = 0,57$ ) n'avaient d'effet sur WHZ lorsqu'ils étaient ajustés sur le FPN. En analyse multivariée la morbidité palustre n'avait plus d'association avec l'évolution de WHZ ( $p = 0,75$ ).

**Tableau 32:** Facteurs associés à WHZ de 0 à 18 mois. Modèle linéaire mixte à intercept et pente aléatoires. Analyse multivariée.

Covariables	WHZ		
	Coefficient	Ecart-type	p
<b>Effets fixes</b>			
Intercept	0,26	0,09	0,005
Faible statut anthropométrique	-0,36	0,09	<10 <sup>-3</sup>
Score IYCF	0,14	0,04	<10 <sup>-3</sup>
FPN	-0,28	0,15	0,05
Prématurité	0,19	0,13	0,15
RCIU	-0,06	0,10	0,57
Nombre d'APS	-0,006	0,02	0,75
Taille de naissance	-	-	-
Petite taille de la mère	-	-	-
Parité (primipare)	-	-	-
Nombre de CPN ( $\geq 4$ )	-	-	-
Sexe (garçon)	-0,04	0,08	0,60
Age de l'enfant	-0,09	0,009	<10 <sup>-3</sup>
<b>Effets aléatoires</b>			
Variance inter-enfant	0,79	0,03	
Pente aléatoire	0,03	0,003	
Variance résiduelle	0,73	0,009	

### 5.3.1 Etude des interactions potentielles.

L'existence d'une interaction a été recherchée entre la morbidité palustre et le FPN, la prématurité et le RCIU d'une part, et d'autre part entre la morbidité palustre et le score IYCF et l'âge de l'enfant. Dans le 1<sup>er</sup> cas de figure la morbidité palustre a été utilisée comme variable dépendante du temps alors que dans le 2<sup>ème</sup> cas de figure la morbidité palustre a été

introduite dans le modèle comme variable quantitative (nombre total d'accès palustres simples durant le suivi). En effet, le score IYCF et l'âge de l'enfant étant elles-mêmes des variables dépendantes du temps l'interprétation des interactions étaient complexe.

Ensuite nous avons testé l'existence d'interactions entre l'âge des enfants et le FPN, la prématurité et le RCIU.

Pour finir une interaction entre le score IYCF et l'âge a été investiguée également.

Que ce soit sur HAZ ou sur WHZ, il n'y avait pas d'interaction significative entre la morbidité palustre et le FPN, la prématurité ou le RCIU. De la même manière l'interaction entre la morbidité palustre et l'alimentation de l'enfant et son âge n'étaient pas significatives.

Sur l'évolution de HAZ nous avons retrouvé une interaction positive significative entre le FPN et l'âge des enfants (coefficient=0,04 ;  $p < 0,000$ ). En investiguant les 2 mécanismes du FPN, cette interaction n'était présente qu'avec le RCIU (coefficient=0,02 ;  $p < 10^{-3}$ ) et pas avec la prématurité (coefficient=0,009 ;  $p = 0,27$ ). Ces 2 résultats sont concordants avec l'existence d'une amorce de rattrapage de la croissance chez les nouveau-nés FPN et RCIU.

## VI- Article 1

Trans R Soc Trop Med Hyg  
doi:10.1093/trstmh/trt099



ORIGINAL ARTICLE

### Prematurity, intrauterine growth retardation and low birth weight: risk factors in a malaria-endemic area in southern Benin

Géraud Padonou<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Agnès Le Port<sup>a,b,c</sup>, Gilles Cottrell<sup>a,b,d</sup>, José Guerra<sup>a,b</sup>, Isabelle Choudat<sup>a,b</sup>, Antoine Rachas<sup>a,b</sup>, Julie Bouscaillou<sup>a,b</sup>, Achille Massougboji<sup>d,e</sup>, André Garcia<sup>a,b</sup> and Yves Martin-Prevel<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Institut de recherche pour le développement (IRD) UMR216, Mère et enfant face aux infections tropicales, Paris, France; <sup>b</sup>Faculté de pharmacie, Université Paris Descartes, Paris, France; <sup>c</sup>Ecole doctorale 393, Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, France; <sup>d</sup>Centre d'Etudes et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfant (CERPAGE); <sup>e</sup>Faculté des sciences de la santé, Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Benin; <sup>f</sup>IRD UMR204 'Nutripass', IRD-UM2-UM1, Montpellier, France

\*Corresponding author: Tel: +33 1 5373 1506; E-mails: geraudpad@yahoo.fr, geraud.padonou@gmail.com

Received 26 August 2013; revised 16 October 2013; accepted 18 October 2013

**Background:** The aim of this study was to describe the contribution of prematurity and small for gestational age (SGA) to low birth weight (LBW) as well as to identify risk factors associated with preterm birth and SGA and to explore their impact on birth weight.

**Methods:** A cross-sectional study was carried out in southern Benin between June 2007 and July 2008. At delivery, women's characteristics and newborn's anthropometric measurements were collected. Gestational age was estimated using the Ballard method; SGA was defined using the William's reference curve. Analyses were performed by multiple logistic and linear regressions.

**Results:** In total, 526 mother-infant pairs were enrolled. LBW (<2500 g), prematurity (<37 weeks) and SGA accounted for 9.1%, 10.3% and 25.3% of the sample, respectively. Infant's male gender was associated with a lower risk of prematurity ( $p=0.03$ ). Low maternal anthropometric status ( $p<0.001$ ), primiparity ( $p=0.017$ ) and infant's male gender ( $p=0.015$ ) were associated with an increased risk of SGA. Only low maternal anthropometric status and primiparity were associated with an increased risk of LBW, and their effect on LBW was mediated by SGA.

**Conclusions:** SGA was the main mechanism mediating the effect of risk factors on LBW. Maternal undernutrition (either short stature or low anthropometric status) was the most important of them.

**Keywords:** Intrauterine growth restriction, Low birth weight, Maternal undernutrition, Prematurity, Risk factors, Small for gestational age

#### Introduction

In low- and middle- income countries (LMIC), prematurity and intrauterine growth retardation (IUGR) still have important consequences since they are the two main mechanisms inducing low birth weight (LBW), defined as a birth weight <2500 g. Worldwide, more than 20 millions infants are born with LBW each year, representing a global prevalence of 15.5%, of which 95% occur in LMICs.<sup>1</sup>

Causes of prematurity, defined by a gestational term <37 weeks, are multiple and include both fetal (multiple pregnancy, genetic malformations) and maternal (infections, eclampsia, diabetes, young age, short interpregnancy interval, smoking, alcohol consumption, poor socioeconomic conditions) causes.<sup>2</sup> A recent systematic review estimated that among the 12.9 million

yearly preterm births, approximately 85% occurred in Asia and Africa.<sup>3</sup> However, these authors underlined that in LMICs accurate data on gestational age are difficult to obtain. The prevalence is known to be higher in Asia (e.g. Nepal [22%], Pakistan [28%]) than in Africa (e.g. South Africa [4%], Tanzania [5%]).<sup>4</sup> To our knowledge, no recent data are available from Benin.

Despite the fact that the terms small for gestational age (SGA) and IUGR have been used interchangeably for a long time, each term corresponds to a precise concept. IUGR is a pathological process affecting the growth potential of the fetus, whereas being below the 10th percentile of a reference birth weight distribution for gestational age is the definition of SGA. IUGR is used for the fetus, whereas SGA is used primarily for the newborn.<sup>5</sup> Among SGA, there are neonates physiologically small (born to parents who are small) that have not experienced a delayed intrauterine

growth which need to be diagnosed by repeated ultrasounds. However, in LMICs, it appears that the majority of SGA suffered IUGR and that SGA may be considered as proxy of IUGR.<sup>6</sup>

IUGR mainly results from placental insufficiency<sup>7</sup> leading to a chronic decrease of oxygen and nutritional supplies to the fetus. Apart from genetic anomalies and first-time and multiple births, which are well known causes of IUGR, others risk factors have been described. In developed countries, maternal smoking, alcohol intake and hypertension are the main causes of IUGR, whereas in LMICs chronic maternal nutritional disorders and placental malaria infection play an important role.<sup>5</sup> Maternal undernutrition can take various forms, such as low weight gain during pregnancy, low body mass index (BMI) before pregnancy, small maternal size or micronutrient deficiencies.<sup>8</sup> The prevalence of IUGR varies considerably in LMICs and appears to be higher in Asia (e.g. 62% in India, 50% in Bangladesh) than in Africa (e.g. 29–35% in Burkina Faso, 22–25% in Tanzania).<sup>4</sup> Also in this case we are not aware of recent data available from Benin.

Infections, especially placental malaria infection, are well known risk factors for both IUGR and prematurity. Despite a potential general pattern of decreasing malaria incidence worldwide, the incidence of preterm birth is reported to be rising,<sup>2</sup> underlying the complexity and the importance of examining this topic in sub-Saharan Africa where malaria remains, despite everything, highly endemic.

It is widely accepted that birth weight is a key indicator of fetal and neonatal health, although the universality of the threshold of 2500 g to define LBW has long been questioned.<sup>9</sup> However, independently of LBW, both prematurity and IUGR per se appear to be associated with higher neonatal and perinatal mortality and morbidity rates,<sup>10,11</sup> long-term metabolic disorders, and impaired growth and neurocognitive development.<sup>7</sup>

The objectives of the present study were (1) to describe the contribution of prematurity and SGA to LBW in a population living in a malaria-endemic area in southern Benin and (2) to identify risk factors associated with preterm birth and SGA and to explore their impact on birth weight.

## Material and methods

### Study area and population

This cross-sectional study was carried out in the district of Tori-Bossito located 40 km northeast of Cotonou (Benin) as a starting point of a longitudinal study investigating factors associated with early malarial infection in infants. The protocol has already been fully described elsewhere<sup>12</sup> and is briefly summarised below. The study area included nine villages and three health centres with a maternity ward (Avamé, Coda and Gare). All women living in the villages and attending one of the maternity wards for delivery between June 2007 and July 2008 were included. Among them, 617 women gave birth to 656 newborns. Multiple births (25 pairs of twins and 1 triplet) and stillbirths (n=10) were excluded. Very preterm newborns (n=18) were automatically sent to a bigger and better equipped hospital for proper care. Subjects whose birth weight, gestational age or gender was not informed were also excluded. A total of 526 newborns were finally included (Figure 1).

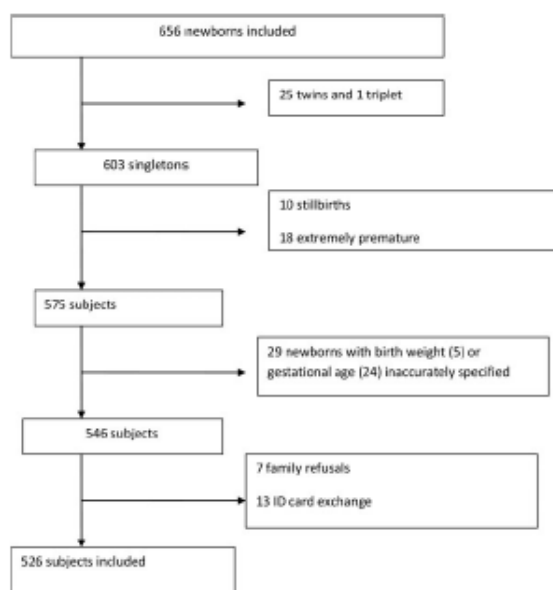


Figure 1. Flow chart of study participants.

### Data collection

At birth, newborn's weight and length were measured by midwives using methods recommended by the WHO.<sup>13</sup> Weight was recorded to the nearest 10 g using mechanical baby scales (SECA type 745, SECA-Hammer Steindamm 9-25-22089 Hamburg-Deutschland). Length was measured to the nearest millimetre using a locally made wooden board equipped with two metal measuring tapes. LBW was defined as weight <2500 g. Prematurity was defined as a gestational age <37 weeks. Estimation of the gestational age was carried out by trained field supervisors using the Ballard method.<sup>14</sup> SGA was defined as a birth weight below the 10th percentile of the William's reference curve of birth weight-for-gestational-age,<sup>15</sup> which is gender-specific as recommended by the WHO. Here, SGA was used as proxy of IUGR, as proposed by Sania et al.<sup>6</sup>

At delivery, thick and thin placental smears were made by midwives to look for placental malaria infection, which was defined by the presence of asexual forms of *Plasmodium falciparum*. Smears were read by two independent technicians and in the case of discordance a third reading was performed by a senior biologist. The mother's Hb rate was measured at birth on capillary blood samples with a HemoCue analyser (HemoCue AB, Ängelholm, Sweden); mother's anaemia was defined as a Hb level <110 g/L. Before delivery, mother's weight was measured to the nearest 100 g using a mechanical scale (SECA type 761, SECA-Hammer Steindamm 9-25-22089 Hamburg-Deutschland). Maternal height was measured to the nearest mm using a SECA body-meter 206 (SECA-Hammer Steindamm 9-25-22089 Hamburg-Deutschland), and short stature was defined as height <155 cm. BMI at the end of pregnancy was then computed. As women's weight before pregnancy was not known, in order to characterise



maternal undernutrition, based on the woman's height and on gestational age, what should have been the minimum weight at delivery for each woman was estimated, taking into account two parameters: (1) a recommended minimum weight before pregnancy (MWBP) calculated on the basis of a pre-pregnancy BMI of  $20 \text{ kg/m}^2$  ( $\text{MWBP} = 20 \times [\text{height}]^2$ ); and (2) a minimum weight gain of  $1 \text{ kg/month}$  from the fourth month to the end of pregnancy.<sup>16</sup> As an example, for a woman  $1.60 \text{ m}$  tall, a BMI of  $20 \text{ kg/m}^2$  corresponds to a MWBP of  $51.2 \text{ kg}$ . If this woman delivered during the ninth month of pregnancy, she should have gained a minimum of  $6 \text{ kg}$  and her calculated minimum weight at delivery is therefore  $57.2 \text{ kg}$ . Women whose actual weight at delivery was strictly less than the calculated minimum weight at delivery were then considered as presenting a 'low maternal anthropometric status'. It should be noticed that this is a 'negative' indicator, meaning that women below the threshold are classified with certitude as presenting a low anthropometric status (either low pre-pregnancy weight or low weight gain during pregnancy, or both), while women above the threshold do not necessarily exhibit a 'good' maternal anthropometric status since one low parameter can be compensated by the other.

At delivery, a questionnaire was administered to gather information on women's personal data. Obstetric and pregnancy history included parity (primipara/multipara), number of antenatal care (ANC) visits ( $<4$  or  $\geq 4$ ), use of malarial intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp) and bednet possession. Sociodemographic data regarded ethnic group (Tori, Fon, other), maternal age (years), level of education of the mother (school/uneducated) and marital status (polygamous/monogamous). A household wealth score was computed as proposed by Bangirana et al.<sup>17</sup> based on the material possession of several items (lamp, radio, bike, electricity and motorbike) and on several characteristics of the house such as materials used for the walls and for the roof. The wealth score of a household was obtained by summing points attributed to the above items and ranged from 1 to 11.

### Statistical analysis

To explore the association of potential risk factors with prematurity and SGA, univariate and multivariate analyses were performed. Univariate analyses were conducted using  $\chi^2$  test or Fisher's exact test to compare percentages. All variables linked to the outcome at  $p < 0.20$  during univariate analysis were introduced in a multivariate logistic regression model. In case of collinearity between maternal age and parity in the model, we chose to retain parity. We also chose to keep in the multivariate model parity and placental malaria infection, even if not reaching the  $p < 0.20$  level of significance in the univariate analysis because they are known to be important risk factors according to the literature. Furthermore, all analyses were adjusted for the place of delivery. When LBW was the dependent variable, two models were run: model 1 was built as described above; and model 2 included prematurity and SGA as explanatory variables in order to gauge their mediating effect on the relationship between risk factors and LBW. Interactions between independent variables were also tested and the corresponding terms were introduced in the multivariate models if reaching the  $p < 0.20$  level of significance.

In addition, a similar analysis was performed to investigate the effects of risk factors on the birth weight taken as a continuous

variable, using Student's *t* tests or ANOVA at the univariate step and linear regression models at the multivariate step.

Statistical analyses were performed using Stata v.11.0 (Stata-Corp LP, College Station, TX, USA). Statistical significance was set at  $p < 0.05$  in the final models.

### Ethics

Before signing informed consent, the study protocol was read and explained to pregnant women in French and Fon (local language) during outreach sessions. All women who participated in this study were able to withdraw their consent at any time during the study. The study protocol was approved by the Ethic Committee of the Faculté des sciences de la santé (Cotonou, Benin) and the Institut de recherche pour le développement Consultative Ethics Committee. All health expenditures (for malaria or others) for children and mothers were provided by the programme.

### Results

#### Baseline characteristics of the population (Table 1)

The majority of deliveries took place in Tori Cadé  $267/526$  (50.8%);  $160/526$  (30.4%) took place in Tori Avamé and  $99/526$  (18.8%) in Tori Gare.

The mean  $\pm$  SD age of the mothers was  $27.5 \pm 5.6$  years and 13.5% of them ( $71/524$ ) were aged  $\leq 20$  years. Approximately one mother out of four had a short stature ( $138/526$ ; 26.2%) and a low anthropometric status ( $157/526$ ; 29.8%). Approximately two-fifths of the mothers ( $200/519$ ; 38.5%) were anaemic at delivery. Primiparous mothers accounted for 14.8% of the sample ( $78/526$ ), whereas 10.9% ( $57/522$ ) had placental malaria infection.

The newborns' mean  $\pm$  SD birth weight and height were  $2985 \pm 384 \text{ g}$  and  $48.7 \pm 2.2 \text{ cm}$ , respectively, and the gender ratio (M/F) was 0.96. Newborns' mean birth weight and height did not differ significantly according to birth place.

#### Prevalence of prematurity, small for gestational age and low birth weight

The prevalence of LBW in this sample was 9.1% ( $48/526$ ). Figure 2 shows the distribution of the sample according to gestational age, prematurity and SGA status. Fifty-four infants were born preterm (10.3%), ten (18.5%) of whom were LBW (Table 2). The great majority of preterm infants were born at 35 and 36 weeks gestational age (31.5% [ $17/54$ ] and 55.6% [ $30/54$ ], respectively). There were 133 SGA newborns (25.3%), among whom 36 (27.1%) were LBW. None of the SGA infants was premature and the majority of them were born between 38 weeks and 40 weeks of gestational age. Among the 48 LBW newborns, 36 (75.0%) were diagnosed as SGA, whereas 10 (20.8%) were preterm babies. Two LBW children were neither SGA nor premature babies.

#### Risk factors associated with prematurity, small for gestational age and low birth weight

Newborn gender was the only risk factor independently associated with prematurity in the multivariate logistic regression

**Table 1.** Baseline characteristics of the study population (N=526)

Characteristic	n (%) <sup>a</sup>
<b>Mothers' characteristics</b>	
Age (years) (mean±SD)	27.5±5.6
Age group <sup>b</sup>	
≤20	71 (13.5)
>20–25	129 (24.6)
>25–30	183 (34.9)
>30	141 (26.9)
Height (cm) (mean±SD)	158.7±6.3
Short stature (height <155 cm)	138 (26.2)
Low anthropometric status	157 (29.8)
Anaemia <sup>b</sup> (Hb ≤110 g/l)	200/519 [U1] (38.5)
Primiparity	78 (14.8)
Placental malaria infection <sup>b</sup>	57/522 (10.9)
No. of antenatal care visits <sup>b</sup>	
<4	217 (43.4) [U2]
≥4	283 (56.6)
Use of malarial IPTp <sup>b</sup>	433 (82.8) [U3]
Bednet possession <sup>b</sup>	344 (66.3)
Unschooling mothers	449 (85.4)
Marital status	
Polygamous	153 (29.1)
Monogamous	373 (70.9)
Household wealth score (mean±SD)	5.5±1.8
<b>Newborns' characteristics</b>	
Birth weight (g) (mean±SD)	2985±384
Length at birth (cm) (mean±SD)	48.7±2.2
Gender ratio (M/F)	0.96
LBW (<2500 g)	48 (9.1)
Gestational age (weeks) (mean±SD)	38.47±1.7
Prematurity	54 (10.3)
SGA	133 (25.3)

IPTp: intermittent preventive treatment in pregnancy; LBW: low birth weight; SGA: small for gestational age.

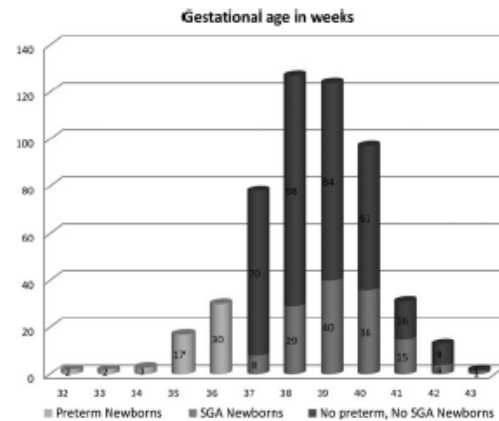
<sup>a</sup> Data are n (%) unless otherwise stated.

<sup>b</sup> Missing data: 2 (for women's age), 7 (for maternal anaemia), 4 (for placental malaria infection), 26 (for ANC visits), 3 (for IPTp), 7 (for bednet possession).

(Table 3). Male newborns had a lower risk of prematurity (OR=0.52;  $p=0.03$ ). Maternal anaemia was associated with an increased risk of prematurity, but not significantly ( $p=0.09$ ).

Regarding SGA, by contrast, several risk factors were identified (Table 3). A low maternal anthropometric status (OR=2.53;  $p<0.001$ ), primiparity (OR=1.93;  $p=0.017$ ) and infant's male gender (OR=1.68;  $p=0.015$ ) were significantly associated with an increased risk of SGA. Maternal anaemia at delivery was not associated with the risk of SGA.

Among risk factors associated with either prematurity or SGA, only low maternal anthropometric status and primiparity were significantly associated with an increased risk of LBW (OR=2.04,  $p=0.02$ ; and OR=2.92,  $p=0.002$ , respectively) (Table 3, model 1).

**Figure 2.** Distribution of the study population according to gestational age, prematurity and small for gestational age (SGA) status.**Table 2.** Mean birth weight and low birth weight (LBW) repartition according to mechanism

Mechanism	Birth weight (g) (mean±SD)	Not LBW (n [%])	LBW (n [%])	Total (N [%])
Term birth, no SGA	3146±315	337 (70.5)	2 (4.2)	339 (64.4)
Preterm birth	2899±428	44 (9.2)	10 (20.8)	54 (10.3)
SGA	2606±208	97 (20.3)	36 (75.0)	133 (25.3)
Total		478 (100)	48 (100)	526 (100)

SGA: small for gestational age.

Both prematurity and SGA were strongly associated with LBW ( $p<10^{-3}$ ), as expected. When prematurity alone was included as an independent variable, previous results (Table 3, model 1) remained unchanged (data not shown). On the other hand, when SGA was included as an independent variable, either alone or together with prematurity (Table 3, model 2), low maternal anthropometric status was no longer significant ( $p=0.39$ ), indicating the strong mediating role played by SGA between this factor and LBW. In addition, primiparity was still independently associated with LBW, though less strongly ( $p<0.03$ ), which was consistent with a weaker mediating role of SGA.

#### Impact on mean birth weight of risk factors for prematurity and small for gestational age

Among the risk factors of prematurity and SGA, the following were associated with a lower adjusted mean birth weight (Table 4, model 1): low maternal anthropometric status (−158.27 g



**Table 3.** Risk factors for prematurity, small for gestational age (SGA) and low birth weight (LBW) (multiple logistic regression<sup>a</sup>)

Covariate	Dependent variable (adjusted OR [95% CI]; p-value)			
	Prematurity	SGA	LBW (model 1 <sup>b</sup> )	LBW (model 2 <sup>b</sup> )
Prematurity	–	–	–	35.76 [7.50–170.64]; <10 <sup>−3</sup>
SGA	–	–	–	56.63 [13.13–244.32]; <10 <sup>−3</sup>
Low maternal anthropometric status	–	2.53 [1.65–3.87]; <0.001	2.04 [1.09–3.82]; 0.02	1.36 [0.67–2.76]; NS
Primiparity <sup>c</sup>	0.80 [0.34–1.87]; NS	1.93 [1.12–3.32]; 0.017	2.92 [1.47–5.82]; 0.002	2.42 [1.09–5.35]; 0.03
Infant's gender male	0.52 [0.29–0.95]; 0.03	1.68 [1.11–2.55]; 0.015	0.92 [0.50–1.71]; NS	0.73 [0.37–1.47]; NS
Maternal short stature (<155 cm)	–	1.40 [0.88–2.20]; NS	1.39 [0.72–2.68]; NS	1.05 [0.50–2.20]; NS
Maternal anaemia (Hb <110 g/l)	1.64 [0.92–2.93]; NS	0.71 [0.46–1.11]; NS	1.21 [0.64–2.31]; NS	1.27 [0.62–2.60]; NS
Presence of placental malaria infection <sup>c</sup>	1.09 [0.43–2.75]; NS	1.30 [0.69–2.46]; NS	1.51 [0.63–3.63]; NS	1.28 [0.48–3.40]; NS

NS: not significant.

<sup>a</sup> Adjustment was made for the place of delivery.<sup>b</sup> Model 1: without SGA and prematurity. Model 2: includes SGA and prematurity.<sup>c</sup> Factors systematically included even if not reaching p<0.20 level of significance in the univariate analysis.**Table 4.** Effect on mean birth weight of risk factors of prematurity and small for gestational age (SGA) (multiple linear regression<sup>a</sup>)

Covariate	Birth weight (model 1 <sup>b</sup> )			Birth weight (model 2 <sup>b</sup> )		
	Coefficient	SE	p-value	Coefficient	SE	p-value
Constant	3063.74	35.35	<10 <sup>−3</sup>	3163.45	29.91	<10 <sup>−3</sup>
Prematurity	–	–	–	−231.31	44.29	<10 <sup>−3</sup>
SGA	–	–	–	−512.60	31.84	<10 <sup>−3</sup>
Low maternal anthropometric status	−158.27	35.50	<10 <sup>−3</sup>	−73.56	29.46	0.01
Primiparity	−192.18	45.82	<10 <sup>−3</sup>	−130.33	37.45	0.001
Infant's gender male	61.97	32.37	0.05	96.86	26.55	<10 <sup>−3</sup>
Maternal short stature (<155 cm)	−127.88	37.37	0.001	−90.72	30.47	0.003
Maternal anaemia (Hb <110 g/l)	16.14	33.70	NS	−1.92	27.51	NS
Presence of placental malaria infection	−42.90	53.02	NS	−19.56	43.10	NS

NS: not significant.

<sup>a</sup> Adjustment was made for the place of delivery.<sup>b</sup> Model 1: without SGA and prematurity. Model 2: includes SGA and prematurity.

p<10<sup>−3</sup>; maternal short stature (−127.88 g; p=0.001); and primiparity (−192.18 g; p<10<sup>−3</sup>). These associations remained significant even when prematurity and SGA were introduced as dependent variables, but their effects were reduced: −73.56 g, p=0.01; −90.72 g, p=0.003; and −130.33 g, p=0.001 for low maternal anthropometric status, maternal short stature and primiparity, respectively (Table 4, model 2). In this model, infant's male gender was associated with a higher adjusted mean birth weight (+96.86 g; p<10<sup>−3</sup>).

In all of the above analyses, there was no significant interaction between prematurity and SGA and other covariates, either on the risk of LBW or on the mean birth weight.

## Discussion

In this sample, the prevalence of LBW, prematurity and SGA was, respectively, 9.1% (48/526), 10.3% (54/526) and 25.3% (133/526). Among LBW babies, 20.8% (10/48) were preterm and 75.0% (36/48) were SGA. The results showed that a low maternal anthropometric status was a strong predictor of SGA, which mediated the effect of maternal undernutrition on the risk of LBW. Primiparity was also a factor of SGA and was still independently associated with LBW in a model including both SGA and prematurity as explanatory mechanisms. The relationships of the above risk factors with mean birth weight were consistent with

these results and, in addition, an independent effect of maternal short stature on mean birth weight was shown.

The rates of prematurity and SGA found in this study are consistent with the literature. Indeed, we found that preterm births accounted for 10.3% of the sample, which is close to the figures observed in the whole of Africa (11.9%) and particularly in Western Africa (10.1%).<sup>3</sup> Similarly, the prevalence of SGA observed in this population (25.3%) was close to the recent global estimate of 24.1% in LMICs.<sup>4</sup> The repartition of LBW babies showed that 75.0% of them were SGA and 20.8% were premature. This is consistent with literature data stating that the majority of LBW in LMICs is due to IUGR,<sup>7</sup> insofar in these countries SGA can be considered as a proxy of IUGR.<sup>6</sup>

Nevertheless, in the current study, as frequently in LMICs, the estimation of gestational age was problematic. The last menstrual period is known to be a more reliable way to determine gestational age, but in most African rural populations last menstrual period is difficult to obtain from women or is not recalled with enough precision. Since early ultrasound is rarely available in LMICs, gestational age is generally defined using different methods. We used the Ballard method,<sup>14</sup> which is known to be precise at  $\pm 2$  weeks, but appears to be operable for rural African populations.<sup>18</sup> As a matter of fact, the shape of the distribution of gestational age over this sample was slightly skewed to the right and was centred around 38–39 weeks, as usually encountered. This does not exclude the possibility of misclassifications, which could have lessened statistical relationships, but at least there appeared to be no systematic bias.

Determination of SGA in African populations also needs to be questioned owing to the reference curves usually used. Indeed, we used the gender-specific Williams' curve<sup>15</sup> that was developed in the USA. This might have led to an overestimation of SGA in this study as in others in Africa. However, there is still no international reference curve for fetal growth at the moment, although one is currently being developed and is expected by the end of 2013.<sup>19</sup>

The LBW rate in this sample (9.1%) was lower than figures usually found in similar settings globally (14.3% in Africa, 15.4% in Western Africa and 16.0% in Benin).<sup>4</sup> This was observed for both mechanisms (27.1% of SGA and 18.5% of premature children were LBW). This might be linked to rather good ANC since 56.6% of the women in this sample did follow at least four ANC visits during pregnancy as recommended by the WHO, which is quite high in this type of setting. Indeed, according to UNICEF over the period 2007–2012, only 38% of pregnant women in LMICs had at least 4 antenatal care visits.<sup>20</sup> The result of the current study is consistent with other studies showing that ANC visits have a positive effect on perinatal outcomes including birth weight and LBW.<sup>21</sup> In addition, the introduction of IPTp in 2006 in Benin has been shown to lead to a decrease from 15.7% to 10.0% of LBW in an area close to the one of the present study.<sup>22</sup> In the current study, which took place just after IPTp kits were distributed in the maternity wards of the area together with training of midwives, 82.8% of women declared having received IPTp. This could explain, at least in part, the low LBW rate and also that placental malaria infection was rather low in this study (10.9%) compared with other studies in Africa before the introduction of IPTp, e.g. 15.2% in Tanzania.<sup>23</sup>

The current results did not show any association between maternal anaemia at delivery and either LBW or mean birth weight. The same results were found recently in another study in a

neighbouring area in Benin and this absence of association was confirmed when anaemia was measured at delivery but also during pregnancy (Smalla Ouedraogo, personal communication). Nevertheless, anaemia in pregnancy has been identified as a risk factor of LBW,<sup>24</sup> although some discrepancies have been noticed.<sup>25</sup> These discrepancies may be due to several factors, such as the delay of appearance and the severity of anaemia.<sup>25</sup> Interestingly enough, such discrepancy has been pointed out in a nearby area in southern Benin by others who found an association between LBW and severe anaemia defined as Hb <8 g/dl at the third trimester, but not with moderate and mild anaemia at birth and during pregnancy.<sup>26</sup> In the present study, the delay of appearance of anaemia during pregnancy was not available since mothers were included at delivery. Moreover, severe anaemia was present in only 2.3% (n=12) of the mothers.

In this study, maternal undernutrition (either short stature or low anthropometric status) during pregnancy was the most important determinant of LBW. These effects were mainly mediated by SGA and this is in accordance with the literature.<sup>8</sup> However, as women were included at delivery, we did not know women's pre-pregnancy weight and this can be considered as a weakness. The 'low maternal anthropometric status' variable that we proposed to account for maternal undernutrition was a 'negative' indicator and therefore may have led to conservative estimates of the role of undernutrition. However, the prevalence of maternal undernutrition estimated in this study (29.8%) is consistent with the literature in LMICs (>20% in sub-Saharan Africa,<sup>8</sup> 30% in Bangladesh and 27% in Ethiopia).<sup>27</sup> This consistency argues for the suitability of the variable used here to approximate maternal anthropometric status.

It is well known that maternal poor nutritional status and LBW are part of the vicious circle of intergenerational transmission of malnutrition that has huge consequences in public health.<sup>28</sup> Therefore, to ensure the best maternal nutrition status, nutritional interventions should be directed at women of childbearing age before pregnancy, or very early in pregnancy<sup>29</sup> as proposed by the '1000-Days Initiative'.<sup>30</sup>

Finally, this study confirms that in Africa, the struggle against LBW goes mainly through the struggle against SGA. Among modifiable determinants, maternal undernutrition is key to address. Furthermore, as in LMICs most SGA results from a restricted fetal growth process, adequate maternal nutrition may certainly reduce the rate of IUGR and the consequences in terms of morbidity and mortality.

**Authors' contributions:** AG conceived the project, contributed to setting up the study, collecting data and analysis and interpretation of data, and critically revised the manuscript for intellectual content; ALP, GC, JG, IC, AR, JB and AM contributed to data collection; YM-P contributed to setting up the study, analysis and interpretation of the data, and critically revised the manuscript for intellectual content; GP performed the statistical analysis and interpretation of the results, and drafted and finalised the article. All authors read and approved the final manuscript. AG is guarantor of the paper.

**Acknowledgements:** The authors thank the entire staff (midwives and nurses) of the three maternity hospitals (Avamé, Cada and Gare) as well as the study participants.

**Funding:** This work was supported by Agence nationale de la recherche (ANR), [project SEST 2006/040/001].

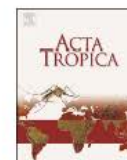
**Competing interests:** None declared.

**Ethical approval:** The study protocol was approved by the Ethic Committee of the Faculté des sciences de la santé (Cotonou, Benin) and the Institut de recherche pour le développement Consultative Ethics Committee.

## References

- 1 UNICEF. Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates. New York, NY: UNICEF/WHO; 2004.
- 2 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
- 3 Beck S, Wojdyla D, Say L et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88:31–8.
- 4 Katz J, Lee AC, Kozuki N et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013;382:417–25.
- 5 Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med* 2008;36:277–81.
- 6 Saria A, Spiegelman D, Rich-Edwards J et al. The contribution of preterm birth and intrauterine growth restriction to infant mortality in Tanzania. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013 Oct 10 [Epub ahead of print]. doi:10.1111/ppe.12085.
- 7 Valero De Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R et al. Risk factors for low birth weight: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;116:3–15.
- 8 Black RE, Allen LH, Bhutta ZA et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008;371:243–60.
- 9 Wilcox AJ. On the importance—and the unimportance—of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001;30:1233–41.
- 10 Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A et al. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:801–7.
- 11 Ngoc NT, Meriadi M, Abdel-Aleem H et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ* 2006;84:699–705.
- 12 Le Port A, Cottrell G, Martin-Prevel Y et al. First malaria infections in a cohort of infants in Benin: biological, environmental and genetic determinants. Description of the study site, population methods and preliminary results. *BMJ Open* 2012;2:e000342.
- 13 WHO. Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. A Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Switzerland: WHO; 1995.
- 14 Ballard JL, Khoury JC, Wedig K et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417–23.
- 15 Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC et al. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982;59:624–32.
- 16 Pajda J, Kelley L. Low Birthweight: Report of a Meeting in Dhaka, Bangladesh on 14–17 June 1999. Geneva, Switzerland: ACC/SCN in collaboration with ICDDR,B; 2000. Nutrition Policy Paper #18.
- 17 Bangirana P, John CC, Idro R et al. Socioeconomic predictors of cognition in Ugandan children: implications for community interventions. *PLoS One* 2009;4:e7898.
- 18 Verhoeff FH, Milligan P, Brabin BJ et al. Gestational age assessment by nurses in a developing country using the Ballard method, external criteria only. *Ann Trop Paediatr* 1997;17:333–42.
- 19 International Fetal and Newborn Growth Consortium. The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21st Century (INTERGROWTH-21<sup>st</sup>) Study Protocol. 2008. <http://www.intergrowth21.org.uk> [accessed on February 6, 2013].
- 20 UNICEF. The State of the World's Children 2013. UNICEF Global Databases 2012. New York, NY: UNICEF; 2013.
- 21 Assefa N, Berhane Y, Worku A. Wealth status, mid upper arm circumference (MUAC) and antenatal care (ANC) are determinants for low birth weight in Kersa, Ethiopia. *PLoS One* 2012;7:e39957.
- 22 Le Port A, Cottrell G, Dechavanne C et al. Prevention of malaria during pregnancy: assessing the effect of the distribution of IPTp through the national policy in Benin. *Am J Trop Med Hyg* 2011;84:270–5.
- 23 Mutabingwa TK, Bolla MC, Li JL et al. Maternal malaria and gravidity interact to modify infant susceptibility to malaria. *PLoS Med* 2005;2:e407.
- 24 Shobeiri F, Begum K, Nazari M. A prospective study of maternal hemoglobin status of Indian women during pregnancy and pregnancy outcome. *Nutrition Research* 2006;26:209–13.
- 25 Xiong X, Buekens P, Alexander S et al. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol* 2000;17:137–46.
- 26 Bodeau-Livinec F, Briand V, Berger J et al. Maternal anemia in Benin: prevalence, risk factors, and association with low birth weight. *Am J Trop Med Hyg* 2011;85:414–20.
- 27 UNICEF. Tracking Progress on Maternal and Child Nutrition: a Survival and Development Priority. New York, NY: UNICEF; 2009.
- 28 Martorell R, Zongrone A. Intergenerational influences on child growth and undernutrition. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(Suppl 1):302–14.
- 29 Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T et al. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(Suppl 1):285–301.
- 30 1,000 days. <http://www.thousanddays.org/> [accessed on February 4, 2013].





## Factors associated with growth patterns from birth to 18 months in a Beninese cohort of children



Géraud Padonou<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Agnès Le Port<sup>a,b,c</sup>, Gilles Cottrell<sup>a,b,d</sup>, José Guerra<sup>a,b</sup>, Isabelle Choudat<sup>a,b</sup>, Antoine Rachas<sup>a,b</sup>, Julie Bouscaillou<sup>a,b</sup>, Achille Massougbojji<sup>d,e</sup>, André Garcia<sup>a,b</sup>, Yves Martin-Prevel<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Institut de Recherche pour le Développement (IRD) UMR216, Mère et enfant face aux infections tropicales, Paris, France

<sup>b</sup> Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes, Paris, France

<sup>c</sup> Ecole doctorale 293, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, France

<sup>d</sup> Centre d'Etudes et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfant (CERPAGE), Faculté des Sciences de la Santé, Champs de Foire, Cotonou, Bénin

<sup>e</sup> Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin

<sup>f</sup> IRD UMR204 'Nutripass', IRD-UM2-UM1, Montpellier, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 July 2013

Received in revised form 26 February 2014

Accepted 12 March 2014

Available online 24 March 2014

#### Keywords:

Infant growth

Low birth weight

Intrauterine growth retardation

Prematurity

Maternal undernutrition

### ABSTRACT

The aim of this study was to analyze factors influencing the growth pattern of children from birth to 18 months. A longitudinal prospective study was conducted in three maternity wards in Southern Benin. Inclusion took place between June 2007 and July 2008; children were followed-up until 18 months of age. Height-for-age and weight-for-height Z-scores were computed using the newborn's anthropometric measurements taken at delivery, every month up to 6 months and then quarterly. Infant and young child feeding (IYCF) practices and malarial morbidity were recorded. Gestational age was estimated using the Ballard method; William's sex-specific reference curve of birth weight-for-gestational-age was used to determine intrauterine growth retardation (IUGR). Analyses were performed on 520 children using a linear mixed model. Low birth weight (coef = −0.43;  $p = 0.002$ ), IUGR (coef = −0.49;  $p < 0.001$ ), maternal short stature (coef = −0.25;  $p = 0.001$ ) and maternal low weight status (coef = −0.19;  $p = 0.006$ ) were significantly associated with growth impairment. Only LBW (coef = −0.28;  $p = 0.05$ ) and maternal low weight status (coef = −0.23;  $p = 0.004$ ) were associated with wasting. A good IYCF score was positively associated with weight gain (coef = 0.14;  $p < 0.001$ ) whereas we found a paradoxical association with length (coef = −0.18;  $p < 0.001$ ). Malaria morbidity was not associated with growth. LBW, IUGR and maternal low weight status and height were important determinants of children's growth. These results reinforce and justify continuing public health initiatives to fight IUGR and LBW and break the intergenerational cycle of malnutrition.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Low birth weight (LBW) defined as a birth weight less than 2500 g (WHO, 1961) is a key indicator of newborns' health and growth. Worldwide, the prevalence of LBW is 15.5%, of which 95% occurs in developing countries (UNICEF, 2004). The two main mechanisms leading to LBW are prematurity and intrauterine

growth retardation (IUGR) (Kramer, 1987). Prematurity is defined by a gestational term less than 37 weeks and IUGR as a birth weight below the tenth percentile of a reference weight distribution according to gestational age. A recent review (Katz et al., 2013) estimated that among 135 million children born in low- and middle-income countries (LMICs), in 2010, 24.1% showed IUGR and 10.1% were premature. In LMICs, maternal undernutrition as a whole accounts for 50% of the risk of IUGR (Black et al., 2008; Kramer, 1987). Concerning IUGR, this estimation is not so different from the estimation proposed by de Onis et al. who found a prevalence of 23.8% for IUGR in LMICs some 15 years ago (de Onis et al., 1998). In Benin in 2001, UNICEF reported a 16% LBW prevalence (UNICEF, 2004). The same figure was noted in southern Benin by (Denoeud et al., 2007) in 2005 for LBW (15.7%), whereas they

\* Corresponding author at: Centre d'Etudes et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfant (CERPAGE), Faculté des Sciences de la Santé, Champs de Foire, Cotonou, Bénin.

E-mail addresses: [geraud.padonou@gmail.com](mailto:geraud.padonou@gmail.com), [geraudpad@yahoo.fr](mailto:geraudpad@yahoo.fr) (G. Padonou).



reported 11% prematurity. For IUGR, to our knowledge no recent data have been reported. According to the Human Development Report 2010 of the United Nations Program for Development, Benin, where one-third of the population lives below the poverty line, is considered as one of the poorest countries in Africa (UNDP, 2013), highlighting the importance of this problem.

LBW is highly associated with neonatal morbidity and mortality (Kramer, 1987; McCormick, 1985; Ntuli et al., 2013). Some authors have found that overall 60–80% of infants who die during the neonatal period are children born with LBW (Lawn et al., 2005). In addition, LBW is responsible for restricted growth in length and weight beginning in the neonatal period and continuing through childhood (ACC/SCN, 2000b), and this has been shown whether the mechanism is prematurity (Cooke et al., 2004; Gibson et al., 2006) or IUGR (Westwood et al., 1983; Williams et al., 1992). Moreover, IUGR and prematurity have been found associated with neonatal and perinatal morbidity (Froen et al., 2004; Ngoc et al., 2006; Richardus et al., 2003; Yasmin et al., 2001) and IUGR is also associated with a higher risk of appearance of cardiometabolic disorders later on in life (Barker et al., 1989; Gluckman et al., 2005). In addition, childhood undernutrition is a significant risk factor for suboptimal overall health and development from infancy to adulthood (UNICEF, 2009; Victora et al., 2008).

Growth is a continuous and complex process in which infant and young child feeding (IYCF) practices obviously play an important role. Indeed, it has been shown that in LMICs growth faltering starts within the first 3 months of life, a period when exclusive breastfeeding is recommended, and continues throughout the first 2 years of life, when good complementary feeding practices are key to ensuring the provision of essential nutrients (Dewey, 2001; McDougall et al., 2009; Victora et al., 2010). In Benin's Atlantic department where the study area was located, rates of stunting and wasting were, respectively, 47% and 15.9% for children under 5 years of age, not far from the national level, 45% and 20%, respectively, for stunting and wasting (WHO, 2010). However, infectious diseases, potentially exacerbated by poor micronutrient intake leading to weakened immune function (Calder, 2013), can also impair growth, underlying the complexity of this question (Hautvast et al., 2000; Stephensen, 1999). Among infections, malaria is of dramatic importance because its effect on growth may be indirect, through placental malaria infection (Walther et al., 2010), as well as directly related to infections during childhood (Caulfield et al., 2004). Moreover, in this population we have shown that placental malaria infection was a risk factor for non-malarial fever during the first 18 months of life (Rachas et al., 2012), a period of active growth.

This study, undertaken in southern Benin, aims to analyze the factors influencing growth from birth to 18 months by focusing on LBW, disentangling the respective roles of prematurity and IUGR, and taking into account malaria infections and the quality of IYCF practices. The main working hypothesis we put forward in the present work is that IUGR and preterm birth could have a direct effect (i.e., independently of low birth weight) on growth during the first 18 months of life.

## 2. Materials and methods

The study protocol has been described extensively elsewhere (Le Port et al., 2012) and is summarized below.

### 2.1. Study area

This birth cohort follow-up took place in southern Benin in the district of Tori Bossito (Atlantic department), located 40 km north-east of Cotonou, and included nine villages (chosen because of their

proximity to health centers) and the only three health centers with a maternity ward (Tori Avame, Tori Cada and Tori Gare). Malaria is endemic and the main mosquito vectors are *Anopheles gambiae* and *Anopheles funestus* (Corbel et al., 2007). The entomological inoculation rate (EIR) was  $2.05 \pm 1.28$  infective bites per human per 100 nights on average, of which  $0.67 \pm 0.60$  were from *An. funestus* and  $1.38 \pm 0.94$  infective bites were from *An. gambiae* (Djenontin et al., 2010). *Plasmodium falciparum* is the commonest species in the study area (Djenontin et al., 2010).

### 2.2. Study population

All pregnant women living permanently in the study area and attending maternity wards for prenatal visits were recruited between June 2007 and July 2008. Among them, 617 giving birth to 656 newborns met the inclusion criteria (living permanently in the area, giving birth in a maternity ward included in the study and signing informed consent). Twenty-five pairs of twins and one set of triplets were excluded, and 603 singletons were available for the follow-up. Among the 603 singletons, 10 were stillborn and 18 extreme and very premature babies were systematically referred to a larger healthcare structure for adequate care. With regard to our variables of interest, newborns whose birth weight (5) and gestational age (24) were not accurately specified were excluded. Finally, five families decided to withdraw from the study and 10 children were lost to follow-up because the family had moved. Eleven children with uncertainty on their identification number were removed from the sample, leaving a total of 520 mother-child pairs who were finally included in the analyses (Fig. 1).

### 2.3. Data collection at delivery

Before delivery, the mother's weight was measured to the nearest 100g using a mechanical scale (SECA® type 761). Maternal height was measured to the nearest millimeter using a SECA® bodymeter 206, and body mass index (BMI) was then calculated; maternal short stature was defined by height less than 155 cm (Ozaltin et al., 2010). A questionnaire was administered to gather the following information on women: (1) maternal age (in years); (2) parity (primipara/multipara); (3) number of prenatal care visits (PCV, further classified into two categories: <4 or  $\geq 4$ ); (4) use of intermittent preventive treatment during pregnancy (IPTp): "yes" was noted when women reported having received at least one dose; (5) ethnic group (Tori, Fon, other); (6) level of education (schooled/unschooled); (7) marital status (polygamous/monogamous); (8) bed net possession and (9) household wealth score, which was calculated based on the possession of assets (lamp, radio, television set, bike and motorbike) and on characteristics of the family's house (type of wall, roof materials, electricity) (Bangirana et al., 2009; Filmer, 1998). The wealth score obtained ranged from 1 to 11 and was then used as a quantitative variable.

At delivery, babies' weight and length were recorded by midwives using methods recommended by WHO (WHO, 1995). Weight was measured using mechanical baby scales (SECA® type 745) with a precision of 10g and length was measured to the nearest millimeter with a locally manufactured wooden measuring scale.

Thick and thin placental smears were collected to check for placental malaria infection defined as the presence of asexual forms of *P. falciparum*. Smears were read by two independent technicians and in case of discordance a third reading was performed by a senior biologist.



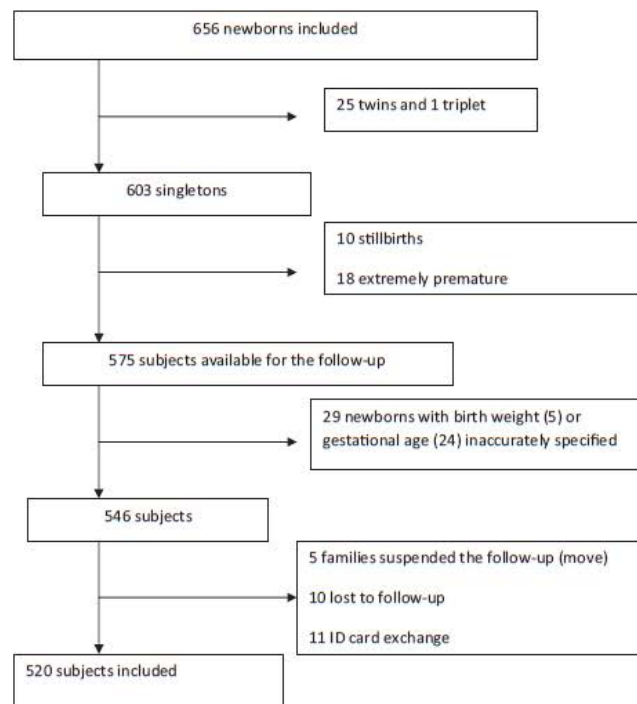


Fig. 1. Flow chart.

#### 2.4. Data collection during infant follow-up

##### 2.4.1. Anthropometric measurements and feeding practices

During monthly home visits, weight and length were measured monthly from birth to 6 months, then at 9, 12, 15 and 18 months with methods recommended by WHO (WHO, 1995) using the instruments described above. Before starting the inclusions, the program's field team was trained on clinical examination of newborns and children and on anthropometric measurements using the methods recommended by WHO. Measurements were taken twice, by two different operators, and the mean of each was noted. A questionnaire was also administered monthly to collect information about breastfeeding and to assess the quality of feeding practices through a qualitative dietary 24-h recall, according to WHO recommendations (WHO, 2008).

##### 2.4.2. Malarial morbidity

During weekly home visits, axillary temperature was measured by community health workers with a digital thermometer. If temperature was higher than 37.5 °C, mothers were told to bring their children to the health center where a questionnaire was filled out and both a ParascrreenH rapid diagnostic test (RDT) and a thick blood smear (TBS) were performed to determine malaria infection. Moreover, mothers were asked to bring their infants to the health center in case of suspected fever or other signs occurring between two weekly visits, where the same protocol was applied. Every morning the research team checked with field health workers that all feverish children detected the day before had come to the dispensary. When mothers did not come to the dispensary, health workers returned to the child's home to persuade the mother, and the appropriate treatment was provided during

the 48 h after fever was detected for all children in this situation. A malaria attack was defined as an axillary temperature higher than 37.5° (or a history of fever during the preceding 24h) and a positive RDT and/or TBS. In case of confirmed malaria attack, the child was treated with artemisinin-based combination therapy (artemether and lumefantrine) as recommended by the Beninese National Malaria Control Program.

Finally, monthly home visits included a systematic TBS to assess asymptomatic *P. falciparum* infection.

#### 2.5. Variable definitions

##### 2.5.1. Outcome variables

Children's growth was analyzed using two indices expressed in Z-scores calculated using the WHO multicenter growth reference standards (WHO, 2006a): the height-for-age Z-score (HAZ) characterizing stunting and the weight-for-height Z-score (WHZ) characterizing wasting (WHO, 2006b).

##### 2.5.2. Independent variables

In addition to the variables collected through the questionnaire, the following were defined.

LBW, prematurity and IUGR were defined in the introduction above. Gestational age was estimated by trained health staff within 72 h after delivery, using the Ballard method (Ballard et al., 1991). IUGR was determined using Williams's reference (Williams et al., 1982) curve of birth-weight-for-gestational-age, which is sex-specific as recommended by WHO (WHO, 1995).

**Maternal nutritional status:** Two variables characterizing maternal nutritional status were defined: "maternal short stature" and "maternal low weight status." "Maternal short stature" was defined



for women measuring less than 155 cm. As women's pre-pregnancy weight was not available, a "maternal low weight status" was computed. Based on women's height and the infant's gestational age, we calculated what should have been the minimum weight at delivery for each woman, taking into account two parameters: a recommended minimal weight corresponding to a pre-pregnancy BMI of 20 kg/m<sup>2</sup> (ACC/SCN, 2000a) and a minimal weight gain of 1 kg/month between the 3rd month and the end of pregnancy (ACC/SCN, 2000a). Women whose weight at delivery was strictly less than the calculated minimum weight were then classified as having a "low weight status."

**IYCF practices:** From birth to 6 months of age, breastfeeding status was classified as either "exclusive breastfeeding," "predominant breastfeeding" (defined as breast milk supplemented with non-nutritive liquids such as water or herbal teas) or "complemented breastfeeding" (defined as breast milk supplemented with nutritive liquids and/or solid or semi-solid or soft foods). A IYCF score was defined and 1, 0.5 or 0 points were attributed for exclusive breastfeeding, predominant breastfeeding and complemented breastfeeding, respectively. From 6 months onwards, the infant's feeding was assessed based on infant and young child feeding indicators recommended by WHO (WHO, 2008). We used two indicators: the minimum dietary diversity (MDD) and the minimum meal frequency (MMF). According to WHO, a child who consumed at least four food groups out of the seven identified reaches minimum dietary diversity. For a breastfed child (which was the case for all children during the follow-up in this study), the minimum meal frequency is fulfilled when he or she consumes at least two meals per day for infants aged 6–8 months, and at least three meals per day for those aged 9–18 months. We then attributed to the IYCF score the same range of points as above, combining MDD and MMF for 6- to 18-month-old children: if both were fulfilled, then the score was 1. It was 0.5 when only MDD or MMF was satisfied and 0 when neither MDD nor MMF was fulfilled. Therefore, the IYCF score was used as a time-dependent variable over the full age range by attributing to each child a specific IYCF value monthly (from birth to 6 months) and quarterly for ages 6–18 months. This variable can take different values each month as feeding habits are modified. Such time-dependent variations are taken into account by means of mixed models.

**Malarial morbidity:** For each child, all malaria episodes experienced during the follow-up were recorded. Malaria morbidity was addressed as a time-dependent variable in two complementary ways: quantitatively (i.e., the total number of malaria attacks) and qualitatively (i.e., at least one malaria attack) between two successive anthropometric measurements.

## 2.6. Statistical analysis

HAZ and WHZ were the dependent variables. Both univariate and multivariate analyses were performed using a linear mixed model including a random intercept (the individual) and a random slope (age), thus addressing the non-independence of measurements repeated on the same individuals. An autoregressive structure of order 1 was computed for the covariance matrix. Children's age was modeled by means of a quadratic function. We assumed that random coefficients were independent. Variance components were estimated using the restricted maximum likelihood method and the fixed-effects parameters using the maximum likelihood method.

Multivariate analysis was performed including the variables with  $p \leq 0.20$  at the univariate step in the final models, and statistical significance was set at  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed using Stata®, version 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Given the collinearity between mother's age and parity, we chose to keep parity in the models.

Since the growth pattern could differ over time according to the existence of LBW, IUGR or prematurity, we searched for the existence of interactions between the infant's age and growth in these different groups of newborns. To explore the potential effect of malaria infections, we investigated the existence of interactions between malaria episodes and LBW, prematurity and IUGR, using malaria episodes as a time-dependent variable. We also explored the existence of an interaction between malaria episodes and both nutritional status and age. As nutritional status and age are time-dependent variables, in these cases malaria morbidity was no longer used as a time-dependent variable, but as the total number of infections during the follow-up. Furthermore, we searched for interaction between the IYCF score and the infant's age.

## 2.7. Ethics

The study was explained to pregnant women previously during a prenatal visit. Explanatory meetings were held in the villages. The protocol and consent document were read and explained in Fon (the local language) before signing. All women who participated in this study signed informed consent written in French and Fon and could withdraw from the study at any moment. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Faculté des Sciences de la Santé (FSS, Cotonou) and the Institut de Recherche pour le Développement Consultative Ethics Committee. All health expenditures (for malaria or other health problems) for children and mothers were provided by the program.

## 3. Results

During the overall follow-up of the 520 mother-child pairs, 4,612 HAZ values and 4,606 WHZ values were computed. Overall, 12.7% of the HAZ data was missing as was 12.9% of the WHZ data. The rate of missing HAZ data varied across the monthly visits from 4.4% at the first month to 16.9% at the 15th visit. The WHZ missing-data rates ranged from 4.8% (at the first visit) to 16.9% (at the 15th visit).

### 3.1. Description of the study population

The characteristics of all mothers and newborns are summarized in Table 1. The majority of deliveries took place in Tori Cada (50.6%) and further analyses were adjusted for the place of delivery.

The mean age (standard deviation) of the mothers was 27.5 (5.6) years and 13.7% of them were up to 20 years of age. Maternal short stature and low weight status was found in 26.3% and 45.3% of the mothers, respectively.

In the newborn population, mean (SD) birth weight and height were 2986.6 g (383.5) and 48.8 cm (2.2), respectively. The mean duration of gestation was 38.5 (1.7) weeks. The prevalence of LBW was 9.1%, and among the 47 low-birth-weight newborns, 35 were diagnosed as IUGR and ten were premature babies. Two LBW children were neither IUGR nor premature. In the whole population, 10.4% ( $n = 54$ ) were premature; 130 newborns were IUGR, accounting for 25.1%.

During the entire follow-up period, mean Z-scores for HAZ and WHZ remained negative at all time points along the line of usual progression according to age, indicating that children in this population were restricted in growth and thinner than the reference population (WHO, 2006b). For HAZ, the difference was stable up to 6 months (range [−0.46; −0.61]) and then worsened (up to −1.39 at 18 months) as is usually described. In contrast, for WHZ the difference worsened from 1 month (−0.14) to 6 months (−0.49) and then stabilized on average at −0.6.



**Table 1**  
Baseline characteristics of the study population.

	N = 520	Mean (SD)	%
Maternity center			
Tori Avame	160		30.8
Tori Cada	263		50.6
Tori Gare	97		18.6
Mother's age (year)		27.5 (5.6)	
Mother's age group			
≤20	71		13.7
[20–25]	126		24.3
[25–30]	179		34.6
>30	142		27.4
Maternal short stature (height < 155 cm)	137		26.3
Maternal low weight status	235		45.3
Parity			
Primipara	78		15
Multipara	442		85
Maternal anemia (Hb ≤ 110 g/L)			
Yes	197		38.3
No	317		61.7
Placental malaria infection			
Yes	56		10.8
No	460		89.2
Use of intermittent preventive treatment-p			
Yes	428		82.6
No	90		17.4
Number of prenatal care visits			
<4	216		43.6
≥4	279		56.4
Marital status			
Polygamous	152		29.2
Monogamous	368		70.8
Mother's schooling status			
Schooled	76		14.6
Unschool	444		85.4
Bed net possession	340		66.2
Household wealth score (range [1–11])		5.4 (1.7)	
Newborns weight (in gram)		2986.6 (383.5)	
Newborns length (in cm)		48.8 (2.2)	
Sex ratio M/F		0.96	
Gestational age (in weeks)		38.5 (1.7)	
Low birth weight			
Yes	47		9.1
No	473		90.9
Prematurity			
Yes	54		10.4
No	466		89.6
Intra uterine growth retardation			
Yes	130		25.1
No	389		74.9

In the study population, 784 malaria episodes were diagnosed. Among the 520 children followed-up, 239 (46.7%) were never infected, 94 (18.4%) were infected once and 9.6% of the infants were infected more than five times during the follow-up, up to 12 infections for one child.

### 3.2. Factors associated with length (HAZ)

After univariate analysis LBW, IUGR, length at birth, IYCF score, number of malaria episodes, maternal short stature and low weight status (all  $p$ -values < 0.001), together with infant's sex ( $p = 0.006$ ), primiparity ( $p = 0.03$ ) and number of prenatal care visits ( $p = 0.01$ ) were included in the multivariate analysis. Although nonsignificant ( $p = 0.9$ ), prematurity was retained for multivariate analysis and forced into the models.

In multivariate analysis (Table 2), LBW, IUGR, maternal short stature and maternal low weight status remained negatively associated with HAZ, whereas length at birth was positively associated with growth. The persistence of both LBW and IUGR in the final model clearly indicates that IUGR had a direct effect on growth, independently of LBW. Paradoxically, the IYCF score was adversely associated with HAZ. The number of malaria episodes was no longer related to HAZ, whereas prematurity remained nonsignificant.

### 3.3. Factors associated with wasting (WHZ)

In univariate analysis, LBW ( $p = 0.02$ ), IUGR ( $p = 0.02$ ), IYCF score ( $p < 0.001$ ), number of malaria episodes ( $p = 0.001$ ) and maternal low weight status ( $p < 0.001$ ) were significantly associated with WHZ. Prematurity reached the threshold of 0.2 to be included in multivariate analyses ( $p = 0.11$ ). Although not significant ( $p = 0.3$ ), the infant's sex was retained for multivariate analysis.

The results of multivariate analysis are shown in Table 2. Maternal low weight status remained significantly associated with wasting, whereas the IYCF score was significantly associated with higher WHZ. Low birth weight was borderline negatively associated with WHZ. Prematurity, IUGR and the number of malaria episodes were not associated with WHZ, whereas the infant's sex remained nonsignificant.

### 3.4. Study of interactions

For HAZ, we found a significant interaction between the infant's age and LBW (coef = 0.04;  $p < 0.001$ ) consistent with a catch-up attempt for children born with low birth weight. However, when we considered the mechanisms leading to LBW, we found that this interaction remained significant between the infant's age and IUGR (coef = 0.02;  $p < 0.001$ ) but not between age and prematurity. Concerning WHZ, no significant interaction was found.

Interactions between malaria infection and LBW, IUGR or prematurity were not significantly associated with HAZ or WHZ. Furthermore, there were no interactions between malaria infection and child feeding practices or age, nor between IYCF and age.

## 4. Discussion

The main objective of this study was to analyze the factors influencing growth of Beninese children during their 18 first months of life. Low birth weight, intrauterine growth retardation, maternal short stature and maternal low weight status, all reflecting prenatal conditions, were significantly associated with growth impairment, whereas length at birth was positively associated with growth. We found an association between the IYCF score and length: the IYCF score was paradoxically adversely related to HAZ. Only LBW and maternal low weight status were negatively associated with wasting, whereas a good IYCF score was positively associated with weight. Malaria morbidity, although significant in univariate analyses, became nonsignificant during multivariate analyses. The negative effect of male sex on HAZ that we found was typical in African populations (Kabore et al., 2004; Kalandia et al., 2005). The characteristics of the population under study have been extensively presented and commented in (Padonou et al., 2014).

In this study sample, we observed that the IYCF score gathered over the entire follow-up period was positively associated with WHZ, as expected and classically described in the literature (Bhutta, 2013; Victora et al., 2008), but it had a paradoxical negative effect on HAZ. This led us to explore children's IYCF practices in several ways. The IYCF score that we initially used was based on the quality of breastfeeding from 0 to 6 months and on IYCF indicators (MDD and MMF) after 6 months. These IYCF scores, recorded monthly until 6 months and quarterly up to 18 months of age, were related



**Table 2**Factors associated with HAZ and WHZ (multivariate analysis, mixed model<sup>a</sup>).

Variables	HAZ			WHZ		
	Coefficient	Standard error	p	Coefficient	Standard error	p
<b>Fixed effects</b>						
Intercept	−7.85	0.90	<0.001	0.25	0.09	0.009
Low birth weight	−0.43	0.14	0.002	−0.28	0.15	0.05
Prematurity	−0.16	0.12	0.18 <sup>b</sup>	0.21	0.13	0.11
IUGR <sup>d</sup>	−0.49	0.09	<0.001	−0.07	0.10	0.44
IYCF score <sup>e</sup>	−0.18	0.03	<0.001	0.14	0.04	<0.001
Number of malaria episode	−0.03	0.02	0.15	−0.01	0.02	0.74
Length at birth	0.16	0.02	<0.001	− <sup>b</sup>	—	—
Maternal short stature (height < 155 cm)	−0.25	0.08	0.001	− <sup>b</sup>	—	—
Maternal low weight status	−0.19	0.07	0.006	−0.23	0.08	0.004
Parity (primipara)	−0.01	0.09	0.88	− <sup>b</sup>	—	—
Number of prenatal care visits (≥4)	0.001	0.07	0.98	− <sup>b</sup>	—	—
Infant's sex (Male gender)	−0.29	0.07	<0.001	−0.04	0.08	0.57 <sup>a</sup>
Infant's age	−0.03	0.008	<0.001	−0.09	0.009	<0.001
Infant's age <sup>2</sup>	−0.0009	0.0004	0.03	0.003	0.0005	<0.001
<b>Random effects</b>						
Child-to-child variation	0.69	0.03		0.80	0.03	
Random slope	0.04	0.002		0.03	0.003	
Residual variation	0.61	0.008		0.73	0.01	

<sup>a</sup> These variables were non-significant at univariate step but were forced into multivariate analysis.<sup>b</sup> “—” indicates that these variables were non-significant during univariate analysis ( $p > 0.20$ ) and were not included in multivariate analysis.<sup>c</sup> Adjustment was made for the place of delivery (NS).<sup>d</sup> Intra uterine growth retardation.<sup>e</sup> Infant and young child feeding score.

to the practices that occurred during the period preceding the measurement. We made attempts with other scores, using only MDD or MMF after 6 months, for instance, and we also performed analyses stratified according to age groups (0–5.9 and 6–18 months). In all these analyses, the same pattern of results was obtained, consistently showing an association between a good IYCF score and a lower HAZ. One possible explanation for this observation could refer to the hypothesis of reverse causality, which has typically been described in the literature for the lactation period, where it has been shown that children exclusively breastfed until 6 months and even after had poorer growth (Haschke and van't Hof, 2000; Hediger et al., 2000; Kramer et al., 2004, 2007). This observation is classically made for the first year of life. Our results are consistent with other studies from both developed (Kramer et al., 2011) and developing countries (Marquis et al., 1997; Simondon and Simondon, 1998). Kramer and Moodie underlined that the interpretation of reverse causality may be quite different depending on culture, setting and time. In low-income countries with high levels of undernutrition, breastfeeding may be considered by the mother of a sickly child as good compensation. In our study, exclusive breastfeeding was very rare: at 3 months of life only 18% of the population was exclusively breastfed, whereas 38% received complemented breastfeeding. In Benin, at the national level, it has been reported that only 33% of children under 6 months were exclusively breastfed (WHO, 2010). We hypothesize that the mothers introduced nutritive liquid or foods before 6 months in order to strengthen their frail children. This might have impaired their subsequent growth and the mothers could have kept giving additional foods to these children because of their slow growth, leading to a higher IYCF score and higher WHZ but without being of sufficient quality to help the children catch up on growth. The same observation has been made in another birth cohort in southern Benin (V. Briand, personal communication). However, this point remains controversial depending on the study setting (Adair et al., 1993; Alvarado et al., 2005), and new studies must continue to explore this aspect. On the other hand, some authors (Milman et al., 2005) supported that, apart from child feeding, some country-related underlying or basic factors may be involved in the persistence of stunting, such as social, political and

economic factors, food security and health services, and environment.

We did not find any association between malaria morbidity quantitatively (i.e., the total number of malaria infections) or qualitatively (i.e., at least one malaria infection) and growth, whether alone or in interaction with age, IUGR, LBW or prematurity. An association between malaria morbidity and growth impairment has been described in earlier studies (Faye et al., 1998; Man et al., 1998), but in a recent meta-analysis (Black et al., 2008) pooling data from Ghana, Senegal and Guinea Bissau, the authors found that malaria morbidity was not associated with stunting, and that it was related to wasting only when severe (WHZ < −3). Moreover, in the present study, children were very closely examined during the follow-up and immediately treated in case of malaria infections. Therefore, malaria infestation probably had no time to evolve into more serious stages that may negatively impact growth. Moreover, nonmalaria morbidity data were not collected during the follow-up, which can be considered a weakness in this study that may well have consequences in terms of growth.

In our analyses, growth impairment remained independently associated with both LBW and IUGR, but not with prematurity (even in univariate analysis). Nevertheless, we observed a positive significant interaction between age and IUGR (and between age and LBW) consistent with the existence of a catch-up for these groups of children. This interaction was not observed for premature newborns. This result could be considered in contradiction with the literature (Cooke et al., 2004; Dusick et al., 2003; Euser et al., 2008; Farooqi et al., 2006; Wood et al., 2003), but these earlier studies investigated extreme and very preterm children. In contrast, in our sample extreme and very premature babies were systematically referred to a larger healthcare structure. Consequently there were predominantly moderately premature infants, more than 80% of them between 35 and 36 weeks of gestation, with a mean birth weight of 2900 g, consistent with the results of Gianni et al. (2012). Our results are therefore consistent with the hypothesis that prematurity, when moderate, is not highly penalizing in terms of growth. However, the diagnosis of prematurity needs an accurate estimation of gestational age. In LMICs, ultrasound examination is rarely



available and gestational age is generally defined using the date of the last menstrual period (LMP) or other methods such as the Ballard, the Dubowitz (Dubowitz et al., 1970) or the Parkin (Parkin et al., 1976) methods. All these methods are not very accurate and the present study used the Ballard method (Ballard et al., 1991), which is known to have a precision of  $\pm 2$  weeks (Arneil, 2003) and has been widely used in other settings in Africa (Feresu, 2003; Ndyomugenyi et al., 2011; ter Kuile et al., 2003; Verhoeff et al., 2001). However, this inaccuracy could be associated with a risk of misclassification for some children.

On the other hand, our results are in accordance with the literature on the negative impact on subsequent growth of both IUGR (Lagerstrom et al., 1994; Martorell et al., 1998; von Beckerath et al., 2013) and LBW (ACC/SCN, 2000a; Kalanda et al., 2005; Mukhopadhyay et al., 2013; Powls et al., 1996). IUGR is due to altered fetal-placental exchange with lower levels of micronutrients and oxygen available for the fetus, which could lead to failure to thrive. Even if in LMICs IUGR is the major mechanism causing low birth weight (ACC/SCN, 2000b; Villar and Belizan, 1982), the independent effect of these two factors on growth is not that surprising since in this sample only 26.9% of IUGR babies were also LBW and 74.5% of LBW infants were IUGR. Moreover, although malaria during pregnancy may induce IUGR, we found no association between IUGR and the use of IPTp or bed net possession in this population (respective crude ORs: 1.34[0.77–2.32] and 0.83[0.55–1.26]) (Padonou et al., 2014). However, the diagnosis of IUGR depends on the assessment of gestational age and the reference curve of birth weight for gestational age used. We discussed the Ballard method above and, using a reference birth weight distribution based on an American population (Williams et al., 1982) could be unsuitable for African populations, but the threshold of 2500 g to define LBW proposed by WHO in the 1960s (WHO, 1961) could be challenged as well (Rooth, 1980; Davies et al., 1982; Wilcox and Russell, 1990). Indeed, some research has suggested that a fixed criterion such as 2500 g is not well suited to identify the perinatal mortality risk (Wilcox, 2001). Furthermore, it is clear that not all babies born preterm and with fetal growth restriction have a birth weight less than 2500 g (Katz et al., 2013). The distinction between IUGR and preterm birth, whether or not it is associated with a low birth weight, therefore has many potential advantages, both in terms of epidemiological surveillance of maternal nutrition and maternal health, and in terms of associated risks for the newborn. Even if ultrasonography is currently inadequately available in remote areas of LMICs, tools can be developed to determine gestational age more accurately through the LMP. In addition, new international standards for fetal growth and newborn nutritional status will be released very soon (INTERGROWTH-21st 2008).

Maternal undernutrition is classically associated with LBW (Abu-Saad and Fraser, 2010; Black et al., 2008; Imdad and Bhutta, 2013) and is responsible for growth impairment (Black et al., 2008). In our study maternal undernutrition was assessed through two variables. Firstly, the maternal low weight status, reflecting a low BMI before pregnancy and/or inadequate gestational weight gain during pregnancy, and secondly maternal short stature, reflecting past maternal impaired growth. In situations where pre-pregnancy weight is unavailable, maternal mid-upper arm circumference (MUAC) could be an alternate anthropometric measurement to assess maternal undernutrition. This measurement was unfortunately not planned by the study protocol. Although the methodology used in this study is far from an ideal, we have shown previously (Padonou et al., 2014) that it leads to conservative estimates of the role of maternal undernutrition. However, although the same method has been used by other authors (Ouedraogo et al., 2012), we strongly recommend collecting the mother's pre-pregnancy weight during this kind of study in order to precisely assess maternal undernutrition. The association of maternal

undernutrition with both LBW and growth impairment is the key point of the intergenerational cycle of malnutrition (ACC/SCN, 1998; Ramakrishnan et al., 1999). Our results provide clear confirmation of this point: constitutionally thin and small mothers are more likely to give birth to stunted babies, and nutritional deficiency is irrefutably the key determinant of this phenomenon. Public health policies aimed at improving maternal nutrition such as providing protein energy, multiple micronutrients (against IUGR) and calcium supplementation (against prematurity) to pregnant women, have been shown to reduce LBW in LMICs (Imdad and Bhutta, 2013). These kinds of actions should obviously be continued and reinforced.

In conclusion, although children's growth has improved in the last few decades, some regions of Asia and sub-Saharan Africa still fall short of expectations (Stevens et al., 2012). We have shown that IUGR is a key negative factor of children's growth, whether by inducing LBW or by itself. Our results reinforce and justify continuing public health initiatives to fight IUGR and LBW and break the intergenerational cycle of malnutrition.

### Acknowledgments

We thank the entire staff (midwives and nurses) of the three maternity hospitals (Avamé, Cada and Gare) and the study's participants.

This research investigation was funded by Agence Nationale de la Recherche (ANR), project SEST 2006/040/001.

All the authors have seen and approved the manuscript. They have all contributed significantly to this work. This manuscript has not been published, considered for publication, or sent to be considered for publication elsewhere.

### References

- Abu-Saad, K., Fraser, D., 2010. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol. Rev.* 32, 5–25.
- ACC/SCN, 1998. Challenges for the 21st Century: A Gender Perspective on Nutrition Through the Life Cycle. United Nations System. Standing Committee on Nutrition. Nutrition Policy Paper No. 17.
- ACC/SCN, 2000a. Low birthweight: report of a meeting in Dhaka, Bangladesh on 14–17 June 1999. In: Pojda, J., Kelley, L. (Eds.), Nutrition Policy Paper #18. ACC/SCN in collaboration with ICDDR,B, Geneva.
- ACC/SCN, U.N.A.Co.C., 2000b. Low Birth Weight, report of a meeting. Nutrition Policy Paper, Dhaka, Bangladesh.
- Adair, L.S., Popkin, B.M., Guilkey, D.K., 1993. The duration of breast-feeding: how is it affected by biological, sociodemographic, health sector, and food industry factors? *Demography* 30, 63–80.
- Alvarado, B.E., Zunzunegui, M.V., Delisle, H., Osorno, J., 2005. Growth trajectories are influenced by breast-feeding and infant health in an afro-colombian community. *J. Nutr.* 135, 2171–2178.
- Arneil, F.A., 2003. Textbook of Paediatrics, fifth ed. Churchill Livingstone, Edinburgh.
- Ballard, J.L., Khoury, J.C., Wedig, K., Wang, L., Eilers-Walsman, B.L., Lip, R., 1991. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J. Pediatr.* 119, 417–423.
- Bangirana, P., John, C.C., Idro, R., Opoka, R.O., Byarugaba, J., Jurek, A.M., Boivin, M.J., 2009. Socioeconomic predictors of cognition in Ugandan children: implications for community interventions. *PLoS ONE* 4, e7898.
- Barker, D.J., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D., Wadsworth, M.E., 1989. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 298, 564–567.
- Bhutta, Z.A., 2013. Early nutrition and adult outcomes: pieces of the puzzle. *Lancet* 382, 486–487.
- Black, R.E., Allen, L.H., Bhutta, Z.A., Caulfield, L.E., de Onis, M., Ezzi, M., Mathers, C., Rivera, J., 2008. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 371, 243–260.
- Calder, P.C., 2013. Feeding the immune system. *Proc. Nutr. Soc.* 72, 299–309.
- Caulfield, L.E., Richard, S.A., Black, R.E., 2004. Undernutrition as an underlying cause of malaria morbidity and mortality in children less than five years old. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 71, 55–63.
- Cooke, R.J., Ainsworth, S.B., Fenton, A.C., 2004. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal Neonatal Ed.* 89, F428–F430.
- Corbel, V., N'Guessan, R., Brengues, C., Chandre, F., Djogbenou, L., Martin, T., Akogbeto, M., Hougard, J.M., Rowland, M., 2007. Multiple insecticide resistance



- mechanisms in *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* from Benin, West Africa. *Acta Trop.* 101, 207–216.
- Davies, D.P., Senior, N., Cole, G., Blass, D., Simpson, K., 1982. Size at birth of Asian and white Caucasian babies born in Leicester: implications for obstetric and paediatric practices. *Early Hum. Dev.* 6, 257–263.
- de Onis, M., Blossner, M., Villar, J., 1998. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52 (Suppl. 1), S5–S15.
- Denoel, L., Fievet, N., Aubouy, A., Ayemona, P., Kiniffo, R., Massougbdji, A., Cot, M., 2007. Is chloroquine chemoprophylaxis still effective to prevent low birth weight? Results of a study in Benin. *Malar. J.* 6, 27.
- Dewey, K.G., 2001. The challenges of promoting optimal infant growth. *J. Nutr.* 131, 1879–1880.
- Djenontin, A., Bio-Bangana, S., Moiroux, N., Henry, M.C., Bousari, O., Chabi, J., Osse, R., Koudonou, S., Corbel, V., Akogbeto, M., Chandre, F., 2010. Culicidae diversity, malaria transmission and insecticide resistance alleles in malaria vectors in Ouadja-Kpomasse-Tori district from Benin (West Africa): a pre-intervention study. *Parasites Vect.* 3, 83.
- Dubowitz, L.M., Dubowitz, V., Goldberg, C., 1970. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J. Pediatr.* 77, 1–10.
- Dusick, A.M., Poindexter, B.B., Ehrenkranz, R.A., Lemons, J.A., 2003. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin. Perinatol.* 27, 302–310.
- Euser, A.M., de Wit, C.C., Finken, M.J., Rijken, M., Wit, J.M., 2008. Growth of preterm born children. *Horm. Res.* 70, 319–328.
- Farooqi, A., Hagglof, B., Sedlin, G., Gotheofors, L., Serenius, F., 2006. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 118, e1452–e1465.
- Faye, O., Correa, J., Camara, B., Dieng, T., Dieng, Y., Gaye, O., Bah, I.B., Ndir, O., Fall, M., Diallo, S., 1998. Malaria lethality in Dakar pediatric environment: study of risk factors. *Med. Trop.* 58, 319–364.
- Feresu, S.A., 2003. Does the modified Ballard method of assessing gestational age perform well in a Zimbabwean population? *Cent. Afr. J. Med.* 49, 97–103.
- Filmer, P.L.A.D., 1998. Estimating wealth effects without expenditure data or tears: with an application to educational enrollments in states of India. Policy Research Working Paper. The World Bank, 1994.
- Froen, J.F., Gardosi, J.O., Thurmman, A., Francis, A., Stray-Pedersen, B., 2004. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 83, 801–807.
- Gianni, M.L., Roggero, P., Liotto, N., Amato, O., Piemontese, P., Momioli, D., Bracco, B., Mosca, F., 2012. Postnatal catch-up fat after late preterm birth. *Pediatr. Res.* 72, 637–640.
- Gibson, A., Carney, S., Wales, J.K., 2006. Growth and the premature baby. *Horm. Res.* 65 (Suppl. 3), 75–81.
- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Morton, S.M., Pinal, C.S., 2005. Life-long echoes – a critical analysis of the developmental origins of adult disease model. *Biol. Neonate* 87, 127–139.
- Haschke, F., van't Hof, M.A., 2000. Euro-growth references for breast-fed boys and girls: influence of breast-feeding and solids on growth until 36 months of age. Euro-Growth Study Group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 31 (Suppl. 1), S60–S71.
- Hautvast, J.L., Tolboom, J.J., Willems, J.L., Mwela, C.M., Monnens, L.A., 2000. Consequences of infections for three-month length increment in young children in rural Zambia. *Acta Paediatr.* 89, 296–301.
- Hediger, M.L., Overpeck, M.D., Ruan, W.J., Troendle, J.F., 2000. Early infant feeding and growth status of US-born infants and children aged 4–71 mo: analyses from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am. J. Clin. Nutr.* 72, 159–167.
- Imdad, A., Bhutta, Z.A., 2013. Nutritional management of the low birth weight/preterm infant in community settings: a perspective from the developing world. *J. Pediatr.* 162, S107–S114.
- Kabore, P., Potvliege, C., Sanou, H., Bawhere, P., Dramaix, M., 2004. Growth velocity and survival of full-term low birth weight infants in an African rural area (Burkina Faso). *Arch. Pediatr.* 11, 807–814.
- Kalanda, B.F., van Buuren, S., Verhoeff, F.H., Brabin, B.J., 2005. Catch-up growth in Malawian babies, a longitudinal study of normal and low birthweight babies born in a malarious endemic area. *Early Hum. Dev.* 81, 841–850.
- Katz, J., Lee, A.C., Kozuki, N., Lawn, J.E., Cousens, S., Blencowe, H., Ezziati, M., Bhutta, Z.A., Marchant, T., Willey, B.A., Adair, L., Barros, F., Baqui, A.H., Christian, P., Fawzi, W., Gonzalez, R., Humphrey, J., Huybregts, L., Kolsteren, P., Mongkolkeha, A., Mullany, L.C., Ndyomugenyi, R., Nien, J.K., Osrin, D., Roberfroid, D., Sania, A., Schmiedel, G., Silveira, M.F., Tielsch, J., Vaidya, A., Velaphi, S.C., Victora, C.G., Watson-Jones, D., Black, R.E., 2013. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 382, 417–425.
- Kramer, M.S., 1987. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull. World Health Organ.* 65, 663–737.
- Kramer, M.S., Guo, T., Platt, R.W., Vanilovich, I., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Michaelsen, K.F., Dewey, K., 2004. Feeding effects on growth during infancy. *J. Pediatr.* 145, 600–605.
- Kramer, M.S., Matush, L., Vanilovich, I., Platt, R.W., Bogdanovich, N., Sevkovskaya, Z., Dzikovich, I., Shishko, G., Collet, J.P., Martin, R.M., Davey Smith, G., Gillman, M.W., Chalmers, B., Hodnett, E., Shapiro, S., 2007. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 1717–1721.
- Kramer, M.S., Moodie, E.E., Dahhou, M., Platt, R.W., 2011. Breastfeeding and infant size: evidence of reverse causality. *Am. J. Epidemiol.* 173, 978–983.
- Lagerstrom, M., Bremme, K., Eneroth, P., Janson, C.G., 1994. Long-term development for girls and boys at age 16–18 as related to birth weight and gestational age. *Int. J. Psychophysiol.* 17, 175–180.
- Lawn, J.E., Cousens, S., Zupan, J., 2005. 4 million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet* 365, 891–900.
- Le Port, A., Cottrell, G., Martin-Prevel, Y., Migot-Nabias, F., Cot, M., Garcia, A., 2012. First malaria infections in a cohort of infants in Benin: biological, environmental and genetic determinants. Description of the study site, population methods and preliminary results. *BMJ Open* 2, e000342.
- Man, W.D., Weber, M., Palmer, A., Schneider, G., Wadda, R., Jaffar, S., Mulholland, E.K., Greenwood, B.M., 1998. Nutritional status of children admitted to hospital with different diseases and its relationship to outcome in The Gambia, West Africa. *Trop. Med. Int. Health* 3, 678–686.
- Marquis, G.S., Habicht, J.P., Lanata, C.F., Black, R.E., Rasmussen, K.M., 1997. Association of breastfeeding and stunting in Peruvian toddlers: an example of reverse causality. *Int. J. Epidemiol.* 26, 349–356.
- Martorell, R., Ramakrishnan, U., Schroeder, D.G., Melgar, P., Neufeld, L., 1998. Intrauterine growth retardation, body size, body composition and physical performance in adolescence. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52 (Suppl. 1), S43–S52 (discussion S52–43).
- McCormick, M.C., 1985. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N. Engl. J. Med.* 312, 82–90.
- McDougall, P., Drewett, R.F., Hungin, A.P., Wright, C.M., 2009. The detection of early weight faltering at the 6–8-week check and its association with family factors, feeding and behavioural development. *Arch. Dis. Child.* 94, 549–552.
- Milman, A., Frongillo, E.A., de Onis, M., Hwang, J.Y., 2005. Differential improvement among countries in child stunting is associated with long-term development and specific interventions. *J. Nutr.* 135, 1415–1422.
- Mukhopadhyay, K., Mahajan, R., Louis, D., Narang, A., 2013. Longitudinal growth of very low birth weight neonates during first year of life and risk factors for malnutrition in a developing country. *Acta Paediatr.* 102, 278–281.
- Ndyomugenyi, R., Clarke, S.E., Hutcheson, C.L., Hansen, K.S., Magnusson, P., 2011. Efficacy of malaria prevention during pregnancy in an area of low and unstable transmission: an individually-randomised placebo-controlled trial using intermittent preventive treatment and insecticide-treated nets in the Kabale Highlands, southwestern Uganda. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 105, 607–616.
- Ngoc, N.T., Merialdi, M., Abdel-Aleem, H., Carroli, G., Purwar, M., Zavaleta, N., Campodonico, L., Ali, M.M., Hofmeyr, G.J., Mathai, M., Lincetto, O., Villar, J., 2006. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull. World Health Organ.* 84, 699–705.
- Ntuli, S.T., Malangu, N., Alberts, M., 2013. Causes of Deaths in Children under-Five Years Old at a Tertiary Hospital in Limpopo Province of South Africa. *Global J. Health Sci.* 5, 95–100.
- Ouedraogo, S., Koura, G.K., Accrombessi, M.M., Bodeau-Livinec, F., Massougbdji, A., Cot, M., 2012. Maternal anemia at first antenatal visit: prevalence and risk factors in a malaria-endemic area in Benin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 87, 418–424.
- Ozaltin, E., Hill, K., Subramanian, S.V., 2010. Association of maternal stature with offspring mortality, underweight, and stunting in low- to middle-income countries. *JAMA* 303, 1507–1516.
- Padonou, G., Le Port, A., Cottrell, G., Guerra, J., Choudat, I., Rachas, A., Bouscaillou, J., Massougbdji, A., Garcia, A., Martin-Prevel, Y., 2014. Prematurity, intrauterine growth retardation and low birth weight: risk factors in a malaria-endemic area in southern Benin. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 108, 77–83.
- Parkin, J.M., Hey, E.N., Clowes, J.S., 1976. Rapid assessment of gestational age at birth. *Arch. Dis. Child.* 51, 259–263.
- Powls, A., Botting, N., Cooke, R.W., Pilling, D., Marlow, N., 1996. Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 75, F152–F157.
- Rachas, A., Le Port, A., Cottrell, G., Guerra, J., Choudat, I., Bouscaillou, J., Massougbdji, A., Garcia, A., 2012. Placental malaria is associated with increased risk of nonmalaria infection during the first 18 months of life in a Beninese population. *Clin. Infect. Dis.* 55, 672–678.
- Ramakrishnan, U., Martorell, R., Schroeder, D.G., Flores, R., 1999. Role of intergenerational effects on linear growth. *J. Nutr.* 129, 544S–549S.
- Richardus, J.H., Graafmans, W.C., Verloove-Vanhorick, S.P., Mackenbach, J.P., 2003. Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG* 110, 97–105.
- Rooth, G., 1980. Low birthweight revised. *Lancet* 1, 639–641.
- Simondon, K.B., Simondon, F., 1998. Mothers prolong breastfeeding of undernourished children in rural Senegal. *Int. J. Epidemiol.* 27, 490–494.
- Stephensen, C.B., 1999. Burden of infection on growth failure. *J. Nutr.* 129, 534S–538S.
- Stevens, G.A., Finucane, M.M., Paciorek, C.J., Flaxman, S.R., White, R.A., Donner, A.J., Ezziati, M., 2012. Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data. *Lancet* 380, 824–834.
- ter Kuile, F.O., Terlouw, D.J., Phillips-Howard, P.A., Hawley, W.A., Friedman, J.F., Kolczak, M.S., Kariuki, S.K., Shi, Y.P., Kwen, A.M., Vulule, J.M., Nahen, B.L., 2003. Impact of permethrin-treated bed nets on malaria and all-cause morbidity in young children in an area of intense perennial malaria transmission in western Kenya: cross-sectional survey. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 68, 100–107.
- UNDP, 2013. Human Development Reports. United Nations Development Programme.

- UNICEF, 2004. Low Birthweight: Country, regional and global estimates. United Nations Children's Fund and World Health Organization. UNICEF, New York.
- UNICEF, 2009. Tracking progress on maternal and child nutrition: a survival and development priority. UNICEF, New York.
- Verhoeff, F.H., Brahin, B.J., van Buuren, S., Chimsuku, L., Kazembe, P., Wit, J.M., Broadhead, R.L., 2001. An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi. *Eur. J. Clin. Nutr.* 55, 682–689.
- Victora, C.G., Adair, L., Fall, C., Hallal, P.C., Martorell, R., Richter, L., Sachdev, H.S., 2008. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 371, 340–357.
- Victora, C.G., de Onis, M., Hallal, P.C., Blossner, M., Shrimpton, R., 2010. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics* 125, e473–e480.
- Villar, J., Belizan, J.M., 1982. The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 143, 793–798.
- von Beckerath, A.K., Kollmann, M., Rotky-Fast, C., Karpf, E., Lang, U., Klaritsch, P., 2013. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 208, pp. 130.e1–130.e6.
- Walther, B., Miles, D.J., Crozier, S., Waight, P., Palmero, M.S., Ojuola, O., Touray, E., van der Sande, M., Whittle, H., Rowland-Jones, S., Flanagan, K.L., 2010. Placental malaria is associated with reduced early life weight development of affected children independent of low birth weight. *Malar. J.* 9, 16.
- Westwood, M., Kramer, M.S., Munz, D., Lovett, J.M., Walters, G.V., 1983. Growth and development of full-term nonasphyxiated small-for-gestational-age newborns: follow-up through adolescence. *Pediatrics* 71, 376–382.
- WHO, 1961. Aspects of low birth weight: report of the expert committee of maternal child health. WHO Technical Report 217, 3–16.
- WHO, 1995. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. A report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Series, Geneva.
- WHO, 2006a. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr. Suppl.* 450, 76–85.
- WHO, 2006b. WHO multicentre growth reference study group WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organization, Geneva.
- WHO, 2008. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: Part 1 Definitions. Conclusions of a consensus meeting held 6–8 November 2007 in Washington D.C., USA.
- WHO, 2010. Indicators for assessing infant and young child feeding practices part 3: country profiles.
- Wilcox, A., Russell, I., 1990. Why small black infants have a lower mortality rate than small white infants: the case for population-specific standards for birth weight. *The Journal of pediatrics* 116, 7–10.
- Wilcox, A.J., 2001. On the importance—and the unimportance—of birthweight. *Int J Epidemiol* 30, 1233–1241.
- Williams, R.L., Creasy, R.K., Cunningham, G.C., Hawes, W.E., Norris, F.D., Tashiro, M., 1982. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet. Gynecol.* 59, 624–632.
- Williams, S., St George, I.M., Silva, P.A., 1992. Intrauterine growth retardation and blood pressure at age seven and eighteen. *J. Clin. Epidemiol.* 45, 1257–1263.
- Wood, N.S., Costelloe, K., Gibson, A.T., Hennessy, E.M., Marlow, N., Wilkinson, A.R., 2003. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 88, F492–F500.
- Yasmin, S., Osrin, D., Paul, E., Costello, A., 2001. Neonatal mortality of low-birth-weight infants in Bangladesh. *Bull. World Health Organ.* 79, 608–614.



## DISCUSSION

Ce travail de thèse s'est déroulé en 2 parties. Dans la 1<sup>ère</sup> partie, nous avons recherché les facteurs de risque de prématurité, de RCIU et nous avons mesuré leur implication dans le risque de survenue du faible poids de naissance et leur effet sur le poids moyen de naissance. Dans la 2<sup>ème</sup> partie, nous avons analysé l'évolution staturo-pondérale des enfants de la naissance à 18 mois selon l'existence ou non d'une prématurité, d'un RCIU ou d'un FPN et en tenant compte des pratiques alimentaires et de la morbidité palustre.

Notre étude s'est déroulée à Tori-Bossito dans le département de l'Atlantique au sud du Bénin. Nous nous sommes interrogés sur la représentativité de notre échantillon d'étude et plus précisément nous avons examiné deux types de représentativité : la représentativité par rapport à la population de la zone d'étude d'une part et par rapport à la population générale béninoise d'autre part.

L'étude a impliqué 9 villages, répartis sur trois arrondissements, Avamé, Tori-Cada et Tori-Gare. Chacun de ces arrondissements disposait d'un centre de santé hébergeant une maternité publique et la zone d'étude est donc rattachée à ces 3 centres de santé en termes d'accès aux soins. Tous les enfants de la cohorte sont nés dans l'une ou l'autre de ces trois maternités en fonction du lieu d'habitation de la famille, ceci représentant le critère d'inclusion principal. A priori cette contrainte forte garantissait une bonne représentativité de notre échantillon par rapport à la population générale de la zone géographique ciblée. Toutefois il faut noter que cette représentativité ne concerne que les femmes utilisant le système de santé publique béninois pour l'accouchement et qu'il se pose alors le problème des femmes qui accouchent à domicile ou dans des structures privées. Selon un rapport établi en 2006 par l'Institut National de la Statistique et de l'Analyse Economique (INSAE-Bénin) au cours d'une enquête démographique et de santé, sur l'ensemble des naissances vivantes

survenues au cours des 5 dernières années précédant notre présente étude, 69,8% ont eu lieu dans un établissement public de santé. D'après ce rapport national, il y a eu 27,6% d'accouchements dans une structure sanitaire privée et 2,5% de naissances à domicile. Les femmes ayant un bon niveau de scolarité et celle issues de ménage les plus aisés accouchaient plus fréquemment dans un centre de santé qu'il soit public ou privé. Si l'on considère que ces pourcentages sont applicables à tout le Bénin, nous pourrions émettre l'hypothèse que notre échantillon d'étude est représentatif d'environ 70% de la population générale de la zone d'étude. Cette proportion pourrait sembler acceptable quantitativement mais nous sommes bien conscients que les chiffres émanant de ce rapport doivent être replacés dans leur contexte et tenir compte par exemple des particularités géographiques ou encore liées aux groupes ethniques ou aux pratiques religieuses.

Concernant la population générale béninoise, nous rappelons que notre enquête s'est déroulée dans un environnement rural. Nos résultats ne sauraient donc être représentatifs de l'échelle nationale puisque nous n'avons pas pris en compte les populations vivant en milieu urbain où les conditions socio-économiques, la disponibilité et la qualité des soins sont différentes. D'après les indicateurs de la Banque Mondiale, en 2008 au Bénin 57% de la population vivait en milieu rural (<http://donnees.banquemondiale.org/indicateur>) et ce pourcentage passe à 59% selon les statistiques nationales (INSAE, Rapport 2008) couvrant la même période. Ainsi, nous voyons bien que nos observations ne sont pas réellement transposables au plan national même si elles pourraient servir d'indicateurs acceptables pour la population béninoise résidant en milieu rural.

Quoi qu'il en soit, les différentes réserves émises doivent inciter les équipes de recherche à explorer plus précisément ces différents pans de la société béninoise (et africaine). Il serait ainsi intéressant de faire des études similaires en zone urbaine mais également dans les structures privées ou encore, mais cela semble extrêmement difficile, auprès des femmes

privilégiant un circuit de soins particulier et qui accouchent à domicile. Une analyse comparative des résultats aiderait certainement les autorités sanitaires à émettre des recommandations plus en phase avec la population.

## **Discussion de la première partie.**

Les prévalences de FPN, de prématurité et de RCIU dans notre population d'étude étaient de 9,1%, 10,3% et 25,3% respectivement. Trois quarts des enfants nés avec un FPN avaient connu un retard de croissance intra utérin. Par ailleurs dans notre population d'étude la grande majorité des prématurés (44 sur 54) et des RCIU (97 sur 133) avaient un poids de naissance supérieur à 2.500 grammes. Concernant la prématurité, seul le sexe de l'enfant était significativement associé, avec un effet protecteur chez les garçons. A l'inverse, les garçons étaient plus à risque de RCIU que les filles, tandis que les mères primipares et celles ayant un faible statut anthropométrique avaient une plus grande probabilité de donner naissance à des enfants en RCIU. De plus nous avons montré que la naissance d'un enfant de FPN était significativement liée au faible statut anthropométrique maternel et à la primiparité et que ces 2 facteurs de risque provoquaient principalement un RCIU. L'analyse des facteurs de risque en utilisant le poids de naissance comme une variable quantitative a retrouvé des résultats similaires et a montré en plus un effet négatif indépendant de la petite taille de la mère qui n'avait pas été objectivé avec le poids de naissance en variable dichotomique.

Comme nous l'avons signalé dans la partie « Généralités » de cette thèse, il existe aujourd'hui un débat sur l'utilisation des termes RCIU et « petit pour l'âge gestationnel ». Rappelons que le RCIU traduit l'ensemble d'un processus pathologique qui se déroule durant la vie du fœtus alors que « petit pour l'âge gestationnel » s'applique à l'enfant qui est déjà né (Laron and Mimouni 2005; Wit, Finken et al. 2005; Clayton, Cianfarani et al. 2007). S'il existe un lien fort entre ces 2 termes, le RCIU aboutissant à la naissance d'un « petit pour l'âge gestationnel », cette relation n'est ni simple ni univoque tant la population des « petits pour l'âge gestationnel » est hétérogène. Cette population regroupe en effet les « petits pour



l'âge gestationnel » issus d'un RCIU, les « petits pour l'âge gestationnel » physiologiquement et naturellement petits, voire même les « petits pour l'âge gestationnel » qui ont les 2 traits précédents. De plus cette hétérogénéité reflète une complexité plus importante puisque les « petits pour l'âge gestationnel » regroupent les nouveau-nés de petit poids mais avec une taille normale, les nouveau-nés de petite taille mais avec un poids normal et les nouveau-nés avec un petit poids et une petite taille (Karlberg and Albertsson-Wikland 1995; Laron and Mimouni 2005). Il ressort de tout ce qui précède que le seul moyen de distinguer ces deux notions est de diagnostiquer précocement un RCIU et d'en suivre l'évolution à travers des examens répétés. L'un des outils de choix pour ce faire est l'échographie fœtale. De nos jours, si cette méthode est assez répandue en milieu urbain dans les couches aisées des populations des PED, en milieu rural l'examen échographique reste l'exception et non la règle. Ainsi lorsqu'on travaille dans ces populations, le diagnostic anténatal du RCIU est rare et le plus souvent un enfant ayant vécu un RCIU n'est objectivé qu'à la naissance, devenant ainsi un « petit pour l'âge gestationnel ». Cependant nous avons vu que dans les PED, la grande majorité des « petits pour l'âge gestationnel » sont des enfants ayant effectivement vécu un RCIU, de sorte qu'il est de plus en plus admis que dans ces pays et dans ces populations, le terme « petit pour l'âge gestationnel » soit utilisé comme un proxy de RCIU. C'est cette démarche que nous avons défendu dans notre étude, démarche partagée par des équipes du Nord (USA) (Das and Sysyn 2004) comme du Sud (Tanzanie) (Sania, Spiegelman et al. 2013).

Les prévalences de prématurité que nous avons relevées dans notre travail sont concordantes avec les données de la littérature. En effet la proportion de 10,3% d'enfants prématurés dans notre population d'étude est semblable au taux observé en Afrique en général (11,9%) et est encore plus proche du taux relevé en Afrique de l'ouest (10,1%), région où se

situe le Bénin (Beck, Wojdyla et al. 2010). Bien que n'étant pas les chiffres les plus récents, nous avons préféré comparer nos résultats à ceux de Beck et al car leur estimation porte sur l'année 2005 et est donc plus proche de notre population recrutée à partir de 2007. Ces chiffres doivent cependant être examinés dans un cadre plus général semblant indiquer une tendance à la progression de la prévalence de la prématurité au plan mondial (Goldenberg, Culhane et al. 2008). Cette tendance a été objectivée par Beck et al et Blencowe et al qui ont relevé une augmentation de la prévalence mondiale de la prématurité qui passe de 9,6% en 2005 (Beck, Wojdyla et al. 2010) à 11,1% en 2010 (Blencowe, Cousens et al. 2012). Bien évidemment ces chiffres et cette tendance doivent être analysés en fonction de la zone géographique considérée. Dans les pays industrialisés en général, la prévalence de la prématurité a connu une poussée importante au cours des 20 dernières années. Aux Etats Unis par exemple, cela a été noté par plusieurs groupes (Callaghan, MacDorman et al. 2006; Davidoff, Dias et al. 2006; Pennell, Jacobsson et al. 2007) et la prévalence de la prématurité a même atteint 12% en 2010 (Blencowe, Cousens et al. 2012). Cette tendance a également été rapportée en Angleterre (Haas 2006), en Ecosse (Tucker and McGuire 2004), en Australie (Lumley 2003). Cependant il s'agit là d'études ponctuelles ne donnant pas de chiffres nationaux. Plusieurs facteurs sont évoqués pour expliquer cette évolution : augmentation du pourcentage de grossesses multiples par l'amélioration des techniques de procréation médicalement assistée (Stanton, Lawn et al. 2006; Blencowe, Cousens et al. 2012), élévation de l'âge maternel moyen (Lumley 2003; Vohr, Tyson et al. 2009), augmentation sélective des indications thérapeutiques des césariennes (Haas 2006; Beck, Wojdyla et al. 2010). Plus indirectement, la forte utilisation de la datation échographique de la grossesse au détriment de la date des dernières règles, a également contribué de façon non négligeable à classer un plus grand nombre de naissances en naissances prématurées (Beck, Wojdyla et al. 2010). De plus, les progrès de la médecine dans ces pays permettent de plus en plus la naissance et la

survie de nouveau-nés grands prématurés. Ainsi, une étude a montré qu'aux Etats-Unis, environ 50% des enfants nés entre 22-25 SA pouvaient survivre (Tyson, Parikh et al. 2008). Dans les PED, cette augmentation est plus modeste et en Afrique sub-saharienne la prévalence est passée de 11,9% en 2005 à 12,3% en 2010 (Blencowe, Cousens et al. 2012) (Beck, Wojdyla et al. 2010). Cette stabilité relative est trompeuse, la situation étant en réalité plus complexe dans les PED. D'une part il existe un grand nombre de données manquantes (Beck, Wojdyla et al. 2010; Blencowe, Cousens et al. 2012) puisque bien souvent les informations médicales de naissance ne sont pas renseignées dans les registres nationaux de naissance ou le sont avec peu de précision n'autorisant pas leur prise en compte. D'autre part, la multiplicité des méthodes de détermination de l'âge gestationnel, les différences de procédures d'enregistrement des naissances selon les pays, les différences de perception de la viabilité du nouveau-né rendent les comparaisons entre PED et avec les pays industrialisés difficiles (Blencowe, Cousens et al. 2013; Katz, Lee et al. 2013). Enfin, on comprend bien que l'augmentation de la prématurité en rapport direct avec les avancées technologiques énoncées pour les pays industrialisés joue un rôle moindre dans les PED ou bien moins de grands prématurés survivent. Au final si la progression de la prématurité est une réalité dans les pays industrialisés, sur le continent africain il y a un grand besoin de précision des données afin de mieux évaluer la situation.

Concernant le RCIU, ici encore les chiffres de prévalence que nous retrouvons (25,2%) sont très proches de ceux rencontrés dans la littérature, 24,1% dans l'étude récente de Katz et col (Katz, Lee et al. 2013) et qui concerne des pays en développement. Il est frappant de noter que cette estimation reste proche de celle retrouvée par de Onis et al en 1998 (23,8%) (de Onis, Blossner et al. 1998). La proximité de ces chiffres à 15 ans d'écart évoque une stabilisation de la prévalence du RCIU dans les pays en développement. Il est important de

rappeler que dans les PED le diagnostic de RCIU est effectué dans la grande majorité des cas à la naissance d'un enfant petit pour l'âge gestationnel. En effet, en absence de suivi échographique il est difficile de déceler de manière précoce un retard de croissance *in utero* et d'intervenir. Si une telle intervention était réalisable cela pourrait aboutir à une plus faible proportion d'enfants « RCIU » à la naissance.

D'autres facteurs doivent cependant être pris en compte. En effet, le diagnostic de retard de croissance intra utérin nécessite la connaissance précise du poids de naissance et de l'âge gestationnel. Beaucoup d'auteurs mettent en avant le nombre important de données manquantes sur au moins l'un de ces paramètres dans les registres nationaux des PED, plus de 20% pour Beck et al (Beck, Wojdyla et al. 2010) et 17% pour Blencowe et al (Blencowe, Cousens et al. 2012). Ces éléments peuvent donc être à l'origine d'une mauvaise évaluation du problème. De plus, même lorsque ces données existent, l'imprécision de l'estimation de l'âge gestationnel et la question du choix d'une référence de croissance intra utérine adaptées aux populations des PED posent à nouveau le problème du diagnostic. Ces éléments seront discutés dans les tout prochains paragraphes.

Dans les PED, le FPN survient essentiellement par le fait d'une mauvaise croissance fœtale (Valero De Bernabe, Soriano et al. 2004) comme cela a encore été récemment confirmée par Sania et al en Tanzanie (Sania, Spiegelman et al. 2013). La répartition des FPN selon le mécanisme montrait que, dans notre étude, la grande majorité des nouveau-nés de FPN avaient vécus un RCIU, 75%, et que seuls 20% étaient nés prématurément. Malgré les éléments développés ci-dessus sur les difficultés d'estimation des prévalences, ces résultats apportent une confirmation à ce qui est décrit dans la littérature, ce qui renforce leur validité.

Dans tout ce qui précède et qui concerne les prévalences, leurs imprécisions éventuelles et les questions qu'elles soulèvent, les outils utilisés pour définir le retard de croissance intra utérin et la prématurité, sont au premier plan, qu'il s'agisse de l'estimation de l'âge gestationnel ou des courbes de poids pour âge utilisées comme références. Si notre objectif n'est pas de les remettre en question dans cette thèse, il nous semble indispensable d'en discuter un certain nombre de points.

L'identification des enfants prématurés nécessite l'estimation précise de l'âge gestationnel. Pour ce faire la méthode décrite comme idéale est basée sur la connaissance précise du 1<sup>er</sup> jour des dernières règles. Dans notre travail comme dans la grande majorité des travaux conduits dans les zones rurales des pays en développement, cette méthode n'a pu être appliquée. Dans une étude très récente menée en Tanzanie (Sania, Spiegelman et al. 2013) où cette information a pu être recueillie avec précision, on observe une prévalence de prématurité plus élevée (15%) que dans les études où l'âge gestationnel est approximé par d'autres méthodes comme la hauteur utérine (White, Lee et al. 2012) ou encore l'échographie (Marchant, Willey et al. 2012). De la même manière ce taux de prématurité est supérieur aux 10,3% de notre population d'étude et aux 11,9% et 12,3% de prévalence sur le continent africain relevés en 2005 (Beck, Wojdyla et al. 2010) et en 2010 (Blencowe, Cousens et al. 2012) respectivement. Dans la méta analyse menée récemment par Marchant et col à partir de données de 4 zones d'Afrique de l'Est (deux en Tanzanie, une au Kenya et une en Ouganda) la prévalence générale de la prématurité était extrêmement basse, de l'ordre de 4%. Dans les études incluses, l'âge gestationnel était évalué par échographie (dans deux zones) ou par le score de Ballard dans deux autres. Ces derniers résultats semblent cependant en contradiction avec les conclusions d'une étude menée par Lynch et col aux USA. En effet, si ces auteurs considèrent que la date des dernières règles semble être plus précise que toutes les méthodes estimant l'âge gestationnel à partir de mesures effectuées sur le nouveau-né comme par

exemple grâce au score de Ballard, l'échographie reste la méthode la plus précise, (Lynch and Zhang 2007). A noter toutefois que dans les PED, l'échographie précoce en début de grossesse n'est pas encore systématique.

S'il s'avère donc que la date des dernières règles est une bonne méthode, il est souvent difficile d'avoir cette information de façon fiable dans les populations vivant en milieu rural des PED. Le problème essentiel n'est certainement pas l'incapacité des femmes à se souvenir de l'évènement, mais plus probablement l'utilisation de référentiels non adaptés (calendriers grégoriens) plutôt que des référentiels de temps spécifiques (saison, travaux aux champs, évènement dans le village, fête coutumière, etc.). Pour pallier cela, parmi l'ensemble des méthodes disponibles d'estimation de l'âge gestationnel, nous avons choisi la méthode de Ballard (Ballard, Khoury et al. 1991) qui, même bien utilisée, présente une marge d'erreur de plus ou moins 2 semaines (Arneil 2003). Malgré cela elle reste une méthode assez fréquemment utilisée en populations africaines comme cela a été le cas au Malawi (Verhoeff, Brabin et al. 2001), au Zimbabwe (Feresu 2003), au Kenya (ter Kuile, Terlouw et al. 2003) et en Ouganda (Ndyomugenyi, Clarke et al. 2011). Nous pensons donc que l'utilisation de la méthode de Ballard dans notre cohorte est valide et, même si le risque d'erreur de classification ne peut être écarté, elle n'introduit vraisemblablement pas de biais systématique qui pourrait fortement affecter les résultats.

La détermination du retard de croissance intra utérin doit également soulever certaines questions. Cette détermination nécessite, en plus de l'estimation précise de l'âge gestationnel, l'utilisation d'une courbe de référence adaptée à la population que l'on étudie. Au Bénin une telle courbe spécifique n'existe pas. Dans le monde plusieurs courbes de croissance fœtale sont disponibles et nous avons utilisé dans notre travail celle de Williams (Williams, Creasy et al. 1982) qui est spécifique du sexe tel que recommandé par l'OMS (WHO 1995). C'est une courbe réalisée avec des données émanant de nouveau-nés (filles et garçons) issus d'une

population mixte de Californie et incluant un groupe de nouveau-nés afro-américains. Il est intéressant de constater que dans l'étude précédemment citée de Sania et al (Sania, Spiegelman et al. 2013) en Tanzanie, la prévalence du RCIU était proche de la nôtre (22% versus 25,2% respectivement). Dans ce travail, les auteurs ont diagnostiqué les RCIU en utilisant une courbe de référence plus récente proposée par Okent (Oken, Kleinman et al. 2003), développée elle aussi aux Etats Unis entre 1999 et 2000 et issue également d'une population mixte. D'autres références existent, européennes ou sud-asiatiques (Inde, Bangladesh etc.) qui auraient également pu être utilisées, mais nous avons fait le choix de privilégier une courbe établie à partir d'une population mixte contenant une part de sujets d'origine africaine. Cependant, si de telles références nous semblent plus proches de notre population, nous sommes bien convaincus que de telles courbes ne sont certainement pas totalement adaptées aux populations africaines. En effet, il existe des différences de niveau socio-économiques importantes entre les populations nord-américaines et africaines qui pourraient engendrer une surestimation du RCIU (meilleurs accès aux soins, suivi de grossesse et prise en charge, état nutritionnel des mères).

En tout état de cause, l'utilisation par défaut de ce genre de références peut représenter une faiblesse dans notre travail, même si, à notre décharge, il n'y a pas de référence internationalement acceptée concernant les données de croissance fœtale en Afrique. Ce type de difficulté pourrait être prochainement résolu puisqu'une courbe de référence internationale vient juste d'être finalisée et devrait être disponible courant 2014 (INTERGROWTH-21st 2008). Cette référence internationale est vivement attendue dans un souci d'harmonisation des pratiques afin de pouvoir faire des comparaisons probantes entre différentes études.

La prévalence du FPN dans notre population d'étude était plus faible que celles rapportées par l'UNICEF en Afrique (14,3%) et particulièrement en Afrique de l'ouest (15,4%) (UNICEF 2004). Toujours selon ce rapport, en 2000 la prévalence au plan national au Bénin était de 16%. De notre point de vue, deux hypothèses pourraient expliquer ce faible taux. Tout d'abord le bon suivi médical de la grossesse observé dans notre population. En effet, 56,6% des femmes enceintes de notre étude ont eu au moins 4 visites prénatales tel que recommandé par l'OMS (Villar J 2002). Cette recommandation est cependant assez peu suivie dans les PED. En effet l'UNICEF a recensé que pendant la période 2007-2012, seuls 38% des femmes enceintes vivant dans les PED avaient eu au moins 4 consultations prénatales (UNICEF 2013). Les 56% relevés dans notre étude représentent incontestablement un meilleur suivi gynéco-obstétrical et ceci participe à réduire fortement les complications pouvant survenir pendant la grossesse. Il est important de noter que dans une étude effectuée en 2004-2005 dans une zone proche de notre zone d'étude au sud Bénin la même constatation a été faite, indiquant que les femmes enceintes au sud Bénin semblent extrêmement bien sensibilisées à l'importance d'un bon suivi médical (Denoeud, Fievet et al. 2007). Un bon monitoring de la grossesse, qui par ailleurs est un marqueur plus global du niveau de soin voire du niveau socio-économique, a un effet positif certain sur le poids de naissance et plus spécifiquement sur la réduction du taux de FPN comme cela a été démontré par plusieurs études en Afrique - Kenya (Brown, Sohani et al. 2008) et Ethiopie (Assefa, Berhane et al. 2012)-, mais également en Asie - Inde (Mohanty, Prasad et al. 2006), et Pakistan (Janjua, Delzell et al. 2009).

D'un autre côté le faible taux de FPN que nous avons observé pourrait être dû à un meilleur contrôle du paludisme gestationnel qui, comme cela a été largement décrit dans la littérature, a un effet délétère sur la croissance fœtale et le poids de naissance. Le paludisme gestationnel et plus précisément le paludisme placentaire peuvent entraîner un FPN par le



biais d'un RCIU (Briand, Cottrell et al. 2006; Cottrell, Mary et al. 2007; Huynh, Fievet et al. 2012). Cependant, dans notre analyse l'infection placentaire palustre n'était associée ni au FPN ni au RCIU. Ce résultat semble contradictoire avec les données de la littérature, mais notre étude intervient à un moment particulier correspondant au changement de politique de prévention du paludisme gestationnel au Bénin. Le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte (TPIg) a été introduit au Bénin par le Ministère de la Santé en 2006, juste avant le début de notre enquête et a été accompagné d'une importante campagne de formation du personnel de santé. Une étude réalisée dans une autre population au sud du Bénin a montré une réduction de la prévalence de FPN, passant de 15,7% avant la mise en place du TPIg à 10,0% après cette mise en place (Le Port, Cottrell et al. 2011). Dans notre population d'étude, près de 83% des femmes enceintes ont déclaré avoir reçu au moins une dose de TPIg au cours de leur grossesse. Soulignons également que 66% des femmes interrogées avant l'accouchement ont déclaré avoir dormi sous moustiquaire la nuit précédente. Nous pensons donc que les mesures de protections des femmes enceintes contre le paludisme ont pu jouer un rôle positif sur le taux de FPN réduit que nous avons relevé.

Dans le même ordre d'idées, l'introduction du TPIg a également selon nous contribué à réduire la prévalence d'infection placentaire palustre qui était de 10,9% dans notre population d'étude. D'autres études dans des pays à forte endémicité ont retrouvé des prévalences nettement plus élevées comme notamment au Cameroun (21,3%) (Le Hesran, Cot et al. 1997) et en Tanzanie (15,2%) (Mutabingwa, Bolla et al. 2005). Mais ces travaux ont été réalisés avant l'introduction du TPIg qui depuis, a fait ses preuves et montré son efficacité dans la réduction du paludisme gestationnel et ses effets néfastes (Briand, Bottero et al. 2009).

La prévalence de l'anémie maternelle mesurée au moment de l'accouchement dans notre étude était de 38,5% et nous n'avons trouvé de lien significatif ni avec le FPN ni avec le poids moyen de naissance. Nos résultats confirment ceux de Koura et al. qui ont travaillé sur l'anémie maternelle et celle du nouveau-né dans la même population (Koura, Ouedraogo et al. 2012). Ces différents résultats viennent à nouveau nourrir les divergences sur ce sujet. En effet, plusieurs études ont trouvé une association significative entre l'anémie maternelle au cours de la grossesse et le risque de survenue du FPN (Bondevik, Lie et al. 2001; Malhotra, Sharma et al. 2002; Hamalainen, Hakkarainen et al. 2003; Levy, Fraser et al. 2005; Shobeiri F 2006). Ces discordances pourraient être liées à deux raisons principales : le délai de survenue de l'anémie au cours de la grossesse et sa sévérité (Xiong, Buekens et al. 2000). Selon ces auteurs, l'anémie au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et l'anémie sévère auraient un effet significatif sur la survenue d'un FPN (Xiong, Buekens et al. 2000). Une étude réalisée au sud Bénin abonde dans ce sens puisque les auteurs ont trouvé une association entre le FPN et l'anémie sévère ( $<8\text{g/dL}$ ) au 3<sup>ème</sup> trimestre, alors que ce lien n'existait pas avec l'anémie modérée ou légère en cours de grossesse et à l'accouchement (Bodeau-Livinec, Briand et al. 2011). Dans notre travail le délai d'apparition de l'anémie n'était pas renseigné puisque les femmes ont été incluses à l'accouchement. De plus, seules 2,3% de femmes (12) souffraient d'anémie sévère dans notre cohorte, il y avait 2 cas de FPN parmi ces femmes présentant une anémie sévère mesurée à l'accouchement. Plus récemment et toujours dans cette même région une étude n'a pas retrouvé de lien avec le FPN que l'anémie soit mesurée au cours de la grossesse ou à l'accouchement (Ouedraogo, Koura et al. 2012). Nous pensons donc que la très faible prévalence d'anémies sévères et l'absence de données sur le moment d'apparition de l'anémie pourraient expliquer notre observation.

Nous avons pris en considération le déficit nutritionnel maternel par 2 variables : le faible statut anthropométrique et la petite taille. Nous avons dans notre étude identifié les mères de petites tailles lorsqu'elles mesuraient moins de 155 cm. Ce seuil a été utilisé par d'autres auteurs, comme le souligne Ozaltin dans une revue de la littérature concernant 54 PED entre 1991 et 2008, sur ce sujet. D'après ce travail différentes valeurs (<145cm, [145-149,9], [150-154,9], [155-159,9] et < 160 cm) ont été utilisées en fonction des populations et des zones géographiques concernées (Ozaltin, Hill et al. 2010). Le résultat obtenu avec notre seuil confirme l'effet de la petite taille maternelle sur le poids moyen de naissance. Pour le faible statut anthropométrique, les femmes ayant été incluses au moment de l'accouchement, nous ne disposions pas d'informations sur leur poids d'avant grossesse. Pour pallier cette difficulté, nous avons proposé une méthode de calcul basée sur une estimation d'experts du sous comité Nutrition de l'OMS (ACC/SCN 2000). Ce procédé n'est pas optimal puisque d'une part il ne permet pas de distinguer les femmes ayant un faible statut pondéral d'avant grossesse, celles ayant un faible gain de poids gestationnel et celles qui cumulent les 2 déficits. D'autre part l'un des deux peut compenser l'autre et faire en sorte qu'une faible prise de poids durant la grossesse, ou un faible poids d'avant grossesse, passent inaperçus. Cependant cette variable est certainement plutôt conservatrice et comporte un risque de sous-estimation de la proportion de mères ayant un faible statut anthropométrique. .

Ce genre de problème peut être évité en prévoyant de renseigner les données anthropométriques des femmes avant la grossesse et donc d'inclure ces femmes en tout début de grossesse. Toutefois, ce type de protocole est évidemment plus lourd, l'étude plus longue et difficile et le coût plus élevé. De plus, un tel protocole n'est pas forcément adapté à la question scientifique principale du projet de recherche comme c'était le cas pour la présente étude.

D'autres auteurs ont eu recours à la même méthode que celle que nous avons utilisée et retrouvent des données proches des nôtres (Ouedraogo, Koura et al. 2012). De plus, la prévalence de sous nutrition maternelle dans notre population (29,8%) est cohérente avec les données de la littérature concernant les pays en développement, ce qui nous conforte sur la validité de cette méthode de calcul. En effet il est décrit plus de 20% de femmes en âge de procréer malnutries en Afrique sub-saharienne (Black, Allen et al. 2008), 30% et 27% sont retrouvés au Bangladesh et en Ethiopie respectivement (UNICEF 2009). Notre étude confirme que le déficit nutritionnel de la mère est un déterminant majeur du FPN et confirme également que son impact est essentiellement médié par le mécanisme RCIU. Ces résultats sont en cohérence avec ceux d'autres études et certaines revues de littérature (Black, Allen et al. 2008; Landis, Lokomba et al. 2009; Abu-Saad and Fraser 2010; Black, Victora et al. 2013; Imdad and Bhutta 2013). Nous avons aussi objectivé un résultat non moins important. Il s'agit des femmes constitutionnellement et physiologiquement petites qui vont donner naissance à des enfants petits sans qu'il y ait un mécanisme pathologique direct sous-jacent. Ce fait est à prendre en compte dans l'identification des populations cibles lors d'actions préventives de santé publique. Et ceci d'autant plus que, même si aucun évènement pathologique n'intervient « directement » dans ce phénomène, les femmes constitutionnellement petites peuvent avoir connu un déficit nutritionnel avant leur première grossesse. Cet enchaînement de faits qui participe à ce qui est défini comme la transmission intergénérationnelle de la malnutrition sera développé plus loin dans la discussion.

## **Discussion de la deuxième partie.**

Dans la 2<sup>ème</sup> partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à l'évolution staturo-pondérale de 520 nouveau-nés de 0 à 18 mois, mesurée à travers deux indices anthropométriques HAZ (Taille-pour-âge) et WHZ (Poids-pour-taille). Le premier de ces indices mesure la croissance linéaire et est le reflet d'une malnutrition chronique, tandis que le second est une mesure de la corpulence dont le déficit reflète une malnutrition aigue.

Les enfants nés avec un FPN et ceux ayant vécu un RCIU présentaient une croissance retardée, tout comme ceux dont la mère souffrait d'un déficit nutritionnel (faible statut anthropométrique ou petite taille). Nous avons mis en évidence que le FPN et le faible statut anthropométrique de la mère avaient un lien significatif avec la corpulence. La morbidité palustre avait un effet négatif en analyse univariée, mais n'était plus associée à l'évolution staturo-pondérale au terme de l'analyse multivariée. Des pratiques alimentaires du jeune enfant satisfaisantes, objectivées par un bon score IYCF (Infant and Young Child Feeding Practices) s'accompagnaient d'une croissance pondérale correcte, alors qu'ils étaient associés de manière paradoxale à une mauvaise croissance linéaire. Enfin, dans notre cohorte, les garçons grandissaient moins bien que les filles.

Dans la première partie nous avons retrouvé que les garçons avaient significativement une plus grande probabilité d'être en RCIU que les filles ( $p=0,015$ ). Le RCIU étant fortement associé à une mauvaise croissance, nous avons dans un premier temps pensé trouver là l'explication de la mauvaise croissance liée au sexe mâle. Mais ces 2 variables étant présentes simultanément dans le modèle final, la mauvaise croissance liée au sexe est donc un effet propre.

Ce différentiel de croissance associé au sexe masculin que nous avons objectivé a d'ores et déjà été décrit par d'autres auteurs ayant travaillé dans des populations africaines au

Burkina Faso et au Malawi (Kabore, Potvliege et al. 2004; Kalanda, van Buuren et al. 2005). La même observation a été également faite en Ouganda (Wamani, Tylleskar et al. 2004), au Ghana (Van de Poel, Hosseinpoor et al. 2007), au Nigéria (Ukwuani and Suchindran 2003) et confirmée par une méta analyse dans 16 pays en Afrique sub-saharienne (Wamani, Astrom et al. 2007). Cette constatation a encore récemment été retrouvée par Medhin et al en Ethiopie (Medhin, Hanlon et al. 2010). A noter toutefois que des résultats contradictoires ont été objectivés par des travaux plus anciens, notamment en Ouganda (Vella, Tomkins et al. 1992; Kikafunda, Walker et al. 1998). Les raisons qui expliquent que les garçons grandissent moins bien que les filles ne sont pas claires. Certains auteurs ont mis en avant la forte prévalence de l'anémie observée chez les garçons dans leur population d'étude pour justifier la mauvaise croissance de ceux-ci (Medhin, Hanlon et al. 2010). Cette explication pourrait être transposée à notre population. En effet une étude récente menée sur la même cohorte a montré que le sexe male était négativement associé à l'évolution du taux d'hémoglobine chez les nourrissons de 0 à 18 mois (Koura, Ouedraogo et al. 2012). D'autres encore évoquent l'hypothèse selon laquelle des facteurs génétiques pourraient expliquer la relative vulnérabilité des garçons par rapport aux filles (Wells 2000). Certains polymorphismes génétiques ont été trouvé associés avec des troubles de croissance retrouvés à l'âge adulte ou à l'adolescence (Warrington, Wu et al. 2013). Il est intéressant de noter que dans cette étude une interaction entre les polymorphismes génétiques et le sexe a été mise en évidence, indiquant que l'âge à partir duquel les troubles de croissance associés au facteur génétique apparaissent, diffère entre garçons et filles (Warrington, Wu et al. 2013).

En dehors des facteurs biologiques évoqués ci-dessus, d'autres différences entre filles et garçons pourraient intervenir dans cette constatation. Le rôle joué par le niveau socio-économique a été évoqué par Wamani et al (Wamani, Astrom et al. 2007). Sur les données des pays tels que le Malawi, le Nigeria, la Tanzanie, et la Zambie, ils ont observé que les

garçons issus de familles ayant un faible niveau socio-économique avaient une mauvaise croissance par rapport aux filles. Toutefois des discordances existent puisque cette relation n'a pas été retrouvée dans d'autres Etats et, de plus, une analyse commune de l'ensemble des données nationales de ces pays, n'a pas relevé d'association significative entre le niveau socio-économique et la mauvaise croissance des garçons (Wamani, Astrom et al. 2007). Une autre hypothèse serait une différence de pratiques alimentaires liée au genre impliquant que les garçons sont moins bien nourris que les filles. Cette hypothèse n'est pas vérifiée dans notre cohorte puisque le score de pratiques alimentaires calculé à chaque visite mensuel n'était pas significativement différent selon le sexe. Au total, il ressort des paragraphes précédents que l'effet propre du sexe sur la croissance linéaire (indépendamment de l'existence d'un RCIU) est complexe et probablement multifactoriel, incluant des paramètres sociaux, alimentaires et biologiques.

Le taux d'allaitement maternel exclusif que nous avons relevé est très en deçà des chiffres nationaux. En effet, selon l'OMS, en 2006 au Bénin 43% des enfants de moins de 6 mois recevaient un allaitement maternel exclusif (WHO 2010). Ce taux national béninois est proche de celui du Mali (38%) mais inférieur à ce qui a été observé au Ghana (63%) et au Malawi (53%). D'autres pays africains ont des taux plus bas, 13% au Kenya, 19% au Burkina Faso et 24% au Cameroun. A noter un taux très faible surprenant de 2% au Tchad. Dans notre population d'étude, nous avons retrouvé 18% d'allaitement maternel exclusif à 3 mois et à peine 5% à 5 mois. Il ressort de nos enquêtes de terrain qu'apparemment les femmes introduisent de façon précoce, souvent même dès le premier mois de vie toutes sortes de liquides non nutritifs tels que sirops traditionnels, tisanes à base de plantes médicinales etc. Ce comportement, très certainement culturel, est associé à l'idée populaire de rendre l'enfant « plus fort et plus résistant » en lui apportant autre chose que « simplement du lait ».

En 2008 il y avait environ 195 millions d'enfants de moins de 5 ans qui souffraient de malnutrition chronique ( $HAZ < -2$ ) dans les PED. Au Bénin ce type de malnutrition touchait 45% des enfants de la même tranche d'âge (WHO 2010). Concernant la malnutrition aigue, les taux sont plus bas et la prévalence était de 13% pour la malnutrition aigue modérée ( $WHZ < -2$ ) et 5% des enfants de moins de 5 ans présentaient une maigreur sévère ( $WHZ < -3$ ) (WHO 2010). En Afrique, sur des données recueillies entre 2003 et 2008, la malnutrition aigue représentait 10% avec les plus forts taux relevés au Nigéria (14%) et au Soudan (16%). Il est difficile de faire une comparaison brute entre les données de notre population d'étude et tous ces chiffres dans la mesure où ces chiffres concernent des enfants de moins de 5 ans, tranche d'âge bien différente de celle de notre échantillon. A l'âge de 18 mois nous avons observé 20,5% de malnutrition chronique et 7,5% de malnutrition aigue. Ici aussi la malnutrition chronique semble bien plus importante que la malnutrition aigue et ce rapport pourrait être considéré comme un critère de validité de nos données. Cependant, si ces chiffres sont effectivement valides ils sont surtout extrêmement inquiétants puisqu'ils semblent indiquer qu'avant même deux ans, plus d'un cinquième de la population présentait une mauvaise croissance staturo-pondérale. Cette période des deux ans de l'enfant a été récemment ciblée comme une période clé (*cf. infra*) sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

La croissance en taille est une mesure plus robuste car elle évolue de façon cumulative jusqu'à l'âge de 2 ans puis se stabilise en plateau. Alors que la corpulence quant à elle est une mesure labile dont le pic est obtenu entre 12 et 18 mois. La malnutrition aiguë est donc un état qui peut varier rapidement dans le temps et dépend fortement de la santé de l'enfant, de sa fatigue ou encore d'une période de carence alimentaire limitée dans le temps (mauvaise récolte,...).



Il est tout à fait attendu que de bonnes pratiques alimentaires entraînent une prise de poids et que l'on retrouve une association positive entre le score IYCF et la corpulence. Nos résultats sont d'ailleurs évoqués par d'autres auteurs (Victora, Adair et al. 2008; Bhutta 2013). Concernant la croissance linéaire, le résultat paradoxal que nous avons relevé c'est-à-dire l'association négative avec un bon score IYCF, soulève plusieurs interrogations. D'autant qu'au Bénin la relation entre croissance linéaire et pratiques alimentaires n'a pas toujours été démontrée. En effet, une étude réalisée en 2012 sur les statistiques nationales de 2006 n'a pas trouvé de lien significatif entre bonnes pratiques alimentaires et croissance linéaire (Onyango, Borghi et al. 2013). Cette étude vient confirmer les résultats de travaux plus anciens (Arimond and Ruel 2004), toujours au Bénin. A noter 2 différences majeures entre ces deux études et la nôtre : il s'agissait d'enquêtes transversales et le score de pratiques alimentaires ne portait que sur la période 6-23 mois. Nous rappelons ici que nous avons réalisé un suivi de cohorte longitudinal de 0 à 18 mois incluant donc la période d'allaitement maternel exclusif (0-6 mois).

Pour tenter de mieux comprendre notre résultat, nous avons exploré cette variable de plusieurs manières et notamment en distinguant la période 0 – 6 mois de la fin de notre suivi. Nous avons ainsi utilisé les deux variables « Minimum Dietary Diversity (MDD) » et « Minimum Meal Frequency (MMF) » qui s'appliquent à la période 7 à 18 mois, d'abord séparément puis en combinaison avec l'information sur la qualité de l'allaitement maternel. Quel que soit le cas de figure, l'association paradoxale était la même.

Tout d'abord on peut s'interroger sur le score de pratiques alimentaires qui est moins robuste au niveau de l'individu à cause de la variabilité intra-individu qui en perturbe l'interprétation. Ce score a une plus grande valeur au niveau populationnel où il sert à évaluer et juger les pratiques alimentaires globalement dans une population. Une autre possibilité pour expliquer cette association est l'hypothèse d'une causalité inverse. De façon générale la

notion de causalité inverse décrit le fait que dans les études transversales ce qui est théoriquement la cause n'est en fait que l'effet de ce qui est observé. Plusieurs études aussi bien dans les PED (Marquis, Habicht et al. 1997; Simondon and Simondon 1998) que dans les pays industrialisés (Haschke and van't Hof 2000; Hediger, Overpeck et al. 2000; Kramer, Guo et al. 2002; Kramer, Guo et al. 2003; Kramer, Guo et al. 2004; Kramer, Matush et al. 2007) ont rapporté que les enfants exclusivement allaités jusqu'à 6 mois (donc selon les recommandations) et ceux ayant eu un allaitement prolongé au-delà de 6 mois présentaient une mauvaise croissance qui s'observe surtout au cours de la première année de vie. Selon Kramer, deux raisons majeures. La première : on observe une causalité inverse lorsque la mesure anthropométrique est contemporaine du score de pratiques alimentaires, elle n'est pas observée quand la mesure anthropométrique et le score de pratiques alimentaires sont décalés dans le temps. La deuxième raison est la perception que la mère a de l'état de santé de son enfant : elle le nourrit mieux quand elle constate qu'il ne grandit pas bien (Kramer, Moodie et al. 2011).

Nos résultats sont concordants avec la littérature. Dans notre travail, le score de pratiques alimentaires a été calculé sur la base du rappel qualitatif des 24h. C'est-à-dire que le jour de la visite un questionnaire nutritionnel a été renseigné sur lequel il était noté ce que l'enfant avait mangé la veille. C'est au cours de cette même visite que les mesures anthropométriques étaient prises. Du coup elles peuvent donc être considérées comme contemporaines du score de pratiques alimentaires. Ce cas de figure rentre tout à fait dans les arguments proposés par Kramer en 2011 (Kramer, Moodie et al. 2011) pour expliquer la causalité inverse.

On peut avancer que les enfants ne grandissaient pas bien pour d'autres raisons et que donc les bonnes pratiques alimentaires développées par les mères venaient en compensation. Cette idée est partagée par Milman pour qui des facteurs autres que nutritionnels pourraient

être impliqués dans la mauvaise croissance (Milman, Frongillo et al. 2005). Ces facteurs concernent l'ensemble des conditions de vie des enfants, en fonction du pays où ils vivent et sont d'ordre social, politique, économique et environnemental.

Un point important doit cependant être souligné sur la base de nos résultats. Notre score de pratiques alimentaires ayant été construit non seulement sur la période d'allaitement exclusif (0-6 mois) mais également sur la période de 6 à 18 mois, nous pouvons émettre l'idée que l'hypothèse d'une causalité inverse pourrait avoir une portée plus étendue que ce qui est classiquement décrit. Des études supplémentaires seraient très intéressantes pour confirmer ou infirmer cet aspect soulevé par nos résultats.

Nous n'avons pas trouvé d'association entre la morbidité palustre, quelle que soit la façon dont celle-ci a été prise en compte, et la croissance. Aucune des interactions que nous avons recherchées n'étaient associées à un trouble de croissance, signifiant que les infections palustres n'avaient pas d'effet différentiel selon la présence ou non d'un faible poids de naissance, d'un retard de croissance ou d'une prématurité. Nos observations semblent contradictoires avec certaines études déjà anciennes montrant l'existence d'une association significative entre la morbidité palustre et le retard de croissance (Faye, Correa et al. 1998; Man, Weber et al. 1998). Cependant, une analyse plus récente (Black, Allen et al. 2008) regroupant les données de 3 pays africains, le Ghana, le Sénégal et la Guinée Bissau, retrouvait que la morbidité palustre n'affectait pas la croissance mais qu'elle était associée à la maigreur sévère ( $WHZ < -3$ ). L'absence d'association retrouvée dans notre cohorte pourrait être due au suivi très régulier des enfants avec notamment une visite hebdomadaire avec prise de température. Ainsi, les accès palustre simples diagnostiqués par la présence d'une fièvre supérieure à 37°C avec TDR et/ou GE positif étaient rapidement pris en charge et

traités. De fait ces accès palustres simples ne duraient pas assez longtemps et n'évoluaient pas vers des stades plus compliqués susceptibles d'impacter négativement la croissance des enfants. Si le paludisme ne semble pas impacter la croissance staturo-pondérale des enfants de cette cohorte, d'autres infections ou pathologies pourraient être responsables d'un retard de croissance, comme cela a été décrit (Scrimshaw, Taylor et al. 1969; Stephensen 1999). Parmi les infections le plus fréquemment incriminées, on note les infections digestives, plus spécifiquement les maladies diarrhéiques, et les infections respiratoires aiguës (Checkley, Epstein et al. 2003; Assis, Barreto et al. 2005; Checkley, Buckley et al. 2008; Chopra, Mason et al. 2013).

Aucune association n'a été mise en évidence entre la prématurité et la croissance linéaire d'une part ni avec la corpulence d'autre part. Il n'y avait pas d'interaction significative entre la prématurité et l'âge. De nombreuses études ont fait des observations contraires à la nôtre en retrouvant un lien significatif entre prématurité et mauvaise croissance (Dusick, Poindexter et al. 2003; Wood, Costeloe et al. 2003; Cooke, Ainsworth et al. 2004; Farooqi, Hagglof et al. 2006; Euser, de Wit et al. 2008). Il est largement décrit dans la littérature que la prématurité est néfaste pour la croissance des enfants du fait du faible poids de naissance qu'elle peut induire (Clark, Thomas et al. 2003; Brandt, Sticker et al. 2005; Marks, Reichman et al. 2006). Cependant les études précédemment citées ont travaillé sur des cohortes d'enfants prématurés extrêmes ou sévères, nés avant 32 SA avec de très petits poids de naissance. A l'inverse dans notre population d'étude nous avons une majorité de prématurité modérée, les prématurés extrêmes et sévères ayant systématiquement été référés dans un hôpital mieux équipé afin d'y recevoir des soins plus adaptés. Par conséquent, plus de 80% des prématurés de notre population étaient nés entre 35 et 36 SA, avec un poids moyen de naissance de 2.900 grammes. Ces caractéristiques peuvent expliquer l'absence de lien entre

prématurité et mauvaise croissance dans notre étude. Au regard de nos résultats nous avançons donc l'hypothèse que la prématurité lorsqu'elle est modérée ne pénalise pas la croissance staturo-pondérale, ces prématurés modérés n'ayant pas un handicap de départ d'un point de vue poids de naissance.

L'effet négatif sur l'évolution staturo-pondérale du RCIU et du FPN largement décrit dans la littérature a été confirmé par nos résultats. En effet, plusieurs études ont démontré que le RCIU (Lagerstrom, Bremme et al. 1994; Martorell, Ramakrishnan et al. 1998; von Beckerath, Kollmann et al. 2013) et le FPN (Powls, Botting et al. 1996; ACC/SCN 2000; Kalanda, van Buuren et al. 2005; Mukhopadhyay, Mahajan et al. 2013) étaient associés à une mauvaise croissance. Outre ces associations bien établies, notre travail a aussi fait ressortir que le RCIU pourrait avoir un effet direct sur la croissance, indépendant du FPN. Dans notre population d'étude, plus de 70% des enfants nés en RCIU sont nés avec un poids de naissance supérieur à 2.500 grammes mais étaient malgré tout soumis à un risque de mauvaise croissance. Ces enfants, bien que nés de poids normal, demeurent des enfants à risque et devraient faire l'objet d'un suivi au même titre que ceux nés avec un FPN. Cette conclusion est partagée par Katz et al (Katz, Lee et al. 2013) qui dans leur méta analyse mettent en avant les risques élevés de mortalité et de morbidité pour les nouveau-nés en RCIU indépendamment d'un FPN. Dans une certaine mesure, nos travaux prolongent les leurs en mettant en évidence la mauvaise évolution staturo-pondérale des enfants RCIU pesant plus de 2.500 grammes.

Par ailleurs ces résultats posent clairement la question du seuil du FPN. Ce point a déjà été abordé par plusieurs équipes ([Rooth 1980](#); [Davies, Senior et al. 1982](#); [Wilcox and Russell 1990](#)) qui ont discuté de son adaptabilité et sa validité dans toute population. Plus récemment

encore Wilcox a défendu l'idée selon laquelle ce n'est pas le seuil de 2.500 grammes qui est déterminant ([Wilcox 2001](#)). Dans ce travail au cours duquel le poids de naissance est utilisé comme variable quantitative, il estime que ce sont les enfants situés en queue de distribution du poids de naissance qui sont les plus à risque en termes de mortalité et de morbidité néonatales et périnatales. Dans nos travaux nous avons obtenus les mêmes résultats que le poids de naissance ait été utilisé en quantitatif ou en variable dichotomique. Si la définition de seuils est nécessaire pour les décideurs politiques en terme de santé publique, nous défendons l'idée que l'utilisation du poids de naissance en quantitatif est certainement plus pertinente notamment dans le cadre d'études épidémiologiques. En outre, bien que la définition d'un seuil soit justifiée, il est nécessaire de s'interroger sur la pertinence d'utiliser la limite de 2.500g pour toutes les populations.

Dans notre étude, le déficit nutritionnel de la mère était associé à une mauvaise croissance chez l'enfant. La même observation a été faite récemment en Ethiopie (Medhin, Hanlon et al. 2010) et au Malawi (Espo, Kulmala et al. 2002; Maleta, Virtanen et al. 2003) et confirmée lors d'une méta analyse récente qui a porté sur 7.630 couples mère-enfants concernant 5 pays du sud : Brésil, Guatemala, Inde, Philippines, et Afrique du Sud (Addo, Stein et al. 2013). Comme nous l'avons montré dans la 1<sup>ère</sup> partie de cette thèse, le déficit nutritionnel de la mère est la première cause de RCIU dans les PED (Mandrizzato, Antsaklis et al. 2008). Nos résultats sont concordants avec ceux d'autres travaux dans des pays africains, notamment en République Démocratique du Congo (Landis, Lokomba et al. 2009), au Malawi (Kalanda 2007), et au Burkina Faso (Roberfroid, Huybregts et al. 2008). L'impact du déficit nutritionnel de la mère sur la croissance passe donc probablement par un retard de croissance intra utérin. Au cours de la grossesse les besoins physiologiques de la femme sont augmentés afin de répondre à ceux du fœtus. Les femmes présentant des carences

nutritionnelles et énergétiques n'arrivent plus à répondre à ces besoins et les apports en micronutriments que reçoit le fœtus sont pauvres, insuffisants et inadaptés à ses besoins physiologiques et donc responsables d'une mauvaise croissance fœtale. Une des raisons pour lesquelles les femmes peuvent se retrouver en carence nutritionnelle peut être une alimentation insuffisante en rapport avec de faibles revenus financiers. Plus des trois quarts des femmes de notre étude ayant un faible statut anthropométriques avaient un indice de richesse  $\leq 6$  [étendue 1-11]. Cependant cet indice ne différait pas de manière significative ( $p=0,23$ ) entre les femmes ayant ou non un faible statut anthropométrique.

Nos résultats sont donc cohérents avec la littérature sur le fait que les enfants issus d'une mère en mauvais état nutritionnel ne grandissent pas convenablement et ce phénomène est observé avec une plus grande acuité dans les pays en développement (Black, Allen et al. 2008). En effet ces pays connaissent de forts taux de malnutrition maternelle et infantile (chez les enfants de moins de 5 ans) qui expliquent la gravité du problème (WHO 2010; Imdad and Bhutta 2013; UNICEF 2013).

Un autre point important ressort de nos résultats. En effet nous avons montré que le déficit nutritionnel de la mère intervenait sur la croissance staturo-pondérale des enfants indépendamment du FPN et du RCIU. Ce résultat est très certainement en rapport avec le fait que des mères constitutionnellement petites vont donner naissance à des enfants petits qui ont un risque important de développer un trouble de croissance. Malgré l'aspect physiologique de ce phénomène, nous pensons que ces enfants demeurent à risque et doivent faire l'objet d'un suivi attentif. Ces différents points illustrent ce qu'il est convenu d'appeler la transmission intergénérationnelle de la malnutrition (Ramakrishnan, Martorell et al. 1999; Martorell and Zongrone 2012). Ainsi, les mères malnutries donnent naissances à des enfants de FPN qui auront une croissance perturbée et seront, à l'âge adulte ou à l'âge de procréer, des individus en déficit nutritionnel qui à leur tour donneront naissance à d'autres nouveau-nés de FPN. Ce

cercle vicieux a des répercussions graves lorsqu'on sait que le FPN est fortement associé à un plus grand risque de morbidité, de mortalité et de mauvaise croissance. Il est donc d'importance capitale tout d'abord de sensibiliser les adolescentes afin d'éviter les grossesses trop précoces et de travailler à améliorer l'état nutritionnel le plus tôt possible avant la grossesse c'est-à-dire en visant les femmes en âge de procréer ou en début de grossesse (Ramakrishnan, Grant et al. 2012). L'initiative « ONE THOUSAND DAY » (One-Thousand-DAYS 2010) va dans ce sens en définissant une période 1000 jours qui est la fenêtre d'opportunité durant laquelle des interventions nutritionnelles seront efficaces pour briser le cycle intergénérationnel de la malnutrition. Ces 1000 jours commencent au moment de la conception, couvrent la durée de la grossesse et vont jusqu'au deuxième anniversaire de l'enfant. Plusieurs essais cliniques interventionnels ont démontré l'intérêt d'un enrichissement et d'une supplémentation nutritionnels en cours de grossesse (Imdad and Bhutta 2012; Imhoff-Kunsch and Martorell 2012) et leur efficacité avant grossesse (Christian, Khatry et al. 2003; Shaheen, de Francisco et al. 2006; Shah and Ohlsson 2009). Plus récemment, Imdad et al ont mis en exergue le bénéfice des interventions nutritionnelles chez la mère dans les PED (Imdad and Bhutta 2013).



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Malgré des avancées positives concernant la croissance staturo-pondérale des enfants au cours de ces dernières années, certaines régions d'Asie et d'Afrique sub-saharienne restent encore très touchées et pénalisées par la malnutrition infantile (Stevens, Finucane et al. 2012). Cela semble être le cas du Bénin où a été réalisée cette étude. La malnutrition maternelle est un facteur de risque clé de FPN, dont l'effet est exprimé par le mécanisme RCIU. Les enfants nés avec un FPN, ceux nés avec un RCIU qu'ils aient un poids de naissance inférieur à 2.500 grammes ou non, et ceux nés d'une mère en déficit nutritionnel, sont victimes d'une mauvaise croissance. Tout cet ensemble se tient à travers le cycle intergénérationnel de la malnutrition. Il est urgent de briser ce cycle et les interventions nutritionnelles sont possibles qui ont montré leur efficacité aussi bien chez la femme enceinte que chez l'enfant.

La période de 1000 jours définie par l'OMS est une fenêtre d'opportunité pour agir efficacement et positivement sur la croissance de l'enfant. Cet intervalle commence avant la conception, se poursuit durant la grossesse et va jusqu'à l'âge de 2 ans du jeune enfant. Pour répondre à cette recommandation, les USA ont lancé un programme d'actions appelé l'initiative One-Thousand-Day. Cette initiative est importante et nous encourageons vivement son application de façon aussi large que possible. Chez les femmes enceintes déficitaires il est urgent de mener des interventions nutritionnelles (distribution de suppléments énergétiques et protéiques) afin d'améliorer leur état nutritionnel. Pour que toutes ces mesures soient le plus efficaces possible, on peut identifier de façon plus précise la population cible. Une action concrète forte et objective que nous tirons comme enseignement de ce travail de thèse est l'identification des femmes à faible statut anthropométrique. C'est une action simple à mettre en œuvre que nous proposons au Bénin. Qu'on soit en population urbaine ou rurale, il faut dès

la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale, mesurer les mensurations de la femme et prendre en compte 2 critères d'alerte :

- Une taille inférieure à 155 cm
- Un indice de masse corporelle inférieur à 18,5 Kg/m<sup>2</sup>.

Ces femmes ainsi retenues doivent de façon systématique et précoce être la cible des interventions nutritionnelles citées précédemment.

L'autre défi majeur est de pouvoir en finir avec l'imprécision de l'âge gestationnel qui semble être l'apanage des PED. Nous pensons possible d'intervenir sur ce point selon deux voies. La 1<sup>ère</sup> est d'encourager le développement d'outils temporels afin de faire correspondre le souvenir qu'a la femme de sa DDR à une date précise. Ces outils peuvent s'appuyer sur des événements tels que les fêtes coutumières, les saisons sèches ou pluvieuses, la grande récolte etc. La 2<sup>ème</sup> proposition que nous faisons est de recommander aux femmes enceintes d'aller de façon systématique faire leur première consultation prénatale dans un centre hospitalier départemental afin d'y bénéficier entre autres d'un examen échographique. En plus de la datation précise de la grossesse, l'échographie présente d'autres avantages tels que l'identification du nombre de fœtus, le dépistage des pathologies fœtales. Les centres hospitaliers départementaux relèvent du niveau intermédiaire de l'architecture sanitaire au Bénin et représentent les structures de référence au niveau départemental ; ils sont équipés d'appareils à échographie. Cette proposition peut entraîner une charge de travail supplémentaire et donc elle devrait s'accompagner d'un recrutement de personnel en nombre et en qualification adéquats. .

Beaucoup de pays en développement ont longtemps souffert d'absence de données propres de croissance fœtale entraînant l'utilisation en leur sein de courbes issues de populations des pays du Nord. Cela a été le cas dans notre travail. La mise à disposition très

prochaine d'une courbe de référence internationale de croissance fœtale (Intergrowth21) devrait résoudre le problème en permettant une homogénéisation et une comparaison entre pays. Toutefois la construction de courbes nationales de croissance fœtale garde son intérêt. Elles pourront permettre de mesurer les écarts par rapport au standard international. Il est donc souhaitable d'organiser au plan national un suivi échographique de grossesse afin d'avoir des données de biométrie fœtale (poids, taille, périmètre crânien, diamètre bipariétal, longueur fémorale) en fonction de l'âge gestationnel et du sexe fœtal. Ceci reste un challenge à relever.

Cette thèse a été pour nous l'occasion de proposer quelques mesures et actions de santé publique simples, faciles à mettre en application, peu coûteuses qui peuvent donner des résultats positifs avec pour objectif l'amélioration de la santé des populations en particulier celle de la mère et de l'enfant.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abu-Saad, K. and D. Fraser (2010). "Maternal nutrition and birth outcomes." Epidemiol Rev **32**(1): 5-25.
- ACC/SCN (1998). Challenges for the 21st Century: A Gender Perspective on Nutrition Through the Life Cycle. United Nations System.Standing Committee on Nutrition. . Nutrition Policy Paper No.17.
- ACC/SCN (2000). Low Birthweight: Report of a Meeting in Dhaka, Bangladesh on 14-17 June 1999. Eds. Pojda J and Kelley L. Nutrition Policy Paper #18. Geneva: ACC/SCN in collaboration with ICDDR,B.
- ACC/SCN (2000). Low Birthweight: Report of a Meeting in Dhaka, Bangladesh on 14-17 June 1999. Eds. Pojda J and Kelley L. Nutrition Policy Paper #18. Geneva: ACC/SCN in collaboration with ICDDR,B.
- ACOG (2000). "Intrauterine growth restriction. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) practice bulletin N.12 January 2000  
" Int J Gynaecol Obstet **2001**(72): 85-96.
- Addo, O. Y., A. D. Stein, et al. (2013). "Maternal Height and Child Growth Patterns." J Pediatr.
- Alexander, G. R., M. D. Kogan, et al. (1999). "1994-1996 U.S. singleton birth weight percentiles for gestational age by race, Hispanic origin, and gender." Matern Child Health J **3**(4): 225-231.
- Alexander, G. R., D. J. Petersen, et al. (1989). "A comparison of gestational age reporting methods based on physician estimate and date of last normal menses from fetal death reports." Am J Public Health **79**(5): 600-602.
- Amiel-Tison, C. (1968). "Neurological evaluation of the maturity of newborn infants." Arch Dis Child **43**(227): 89-93.
- Ananth, C. V., D. Getahun, et al. (2006). "Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth." Am J Obstet Gynecol **195**(3): 643-650.
- Anderson, N. A., Brown, E.W., & Lyon, R.A (1943). " Causes of prematurity III: Influence of race and sex on duration of gestation and weight at birth. American Journal of Diseases of Children, 65(4), 523-534."
- Andres, R. L. and M. C. Day (2000). "Perinatal complications associated with maternal tobacco use." Semin Neonatol **5**(3): 231-241.
- Andrews, W. W., R. Copper, et al. (2000). "Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery." Obstet Gynecol **95**(2): 222-226.
- Araujo, B. F., H. Zatti, et al. (2012). "Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants." J Pediatr (Rio J) **88**(3): 259-266.
- Arimond, M. and M. T. Ruel (2004). "Dietary diversity is associated with child nutritional status: evidence from 11 demographic and health surveys." J Nutr **134**(10): 2579-2585.
- Arneil, F. a. (2003). "Textbook of Paediatrics 5th edition. Churchill Livingstone Edinburgh."
- Ashworth, A. (1998). "Effects of intrauterine growth retardation on mortality and morbidity in infants and young children." Eur J Clin Nutr **52 Suppl 1**: S34-41; discussion S41-32.
- Assefa, N., Y. Berhane, et al. (2012). "Wealth status, mid upper arm circumference (MUAC) and antenatal care (ANC) are determinants for low birth weight in Kersa, Ethiopia." PLoS One **7**(6): e39957.
- Assis, A. M., M. L. Barreto, et al. (2005). "Growth faltering in childhood related to diarrhea: a longitudinal community based study." Eur J Clin Nutr **59**(11): 1317-1323.

- Balcazar, H. (1994). "The prevalence of intrauterine growth retardation in Mexican Americans." Am J Public Health **84**(3): 462-465.
- Ballard, J. L., J. C. Khoury, et al. (1991). "New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants." J Pediatr **119**(3): 417-423.
- Barker, D. J. (2003). "The developmental origins of adult disease." Eur J Epidemiol **18**(8): 733-736.
- Beck, S., D. Wojdyla, et al. (2010). "The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity." Bull World Health Organ **88**(1): 31-38.
- Berg, A. T. (1991). "Menstrual cycle length and the calculation of gestational age." Am J Epidemiol **133**(6): 585-589.
- Berti, C., H. K. Biesalski, et al. (2011). "Micronutrients in pregnancy: current knowledge and unresolved questions." Clin Nutr **30**(6): 689-701.
- Bhutta, Z. A. (2013). "Early nutrition and adult outcomes: pieces of the puzzle." Lancet **382**(9891): 486-487.
- Black, R. E., L. H. Allen, et al. (2008). "Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences." Lancet **371**(9608): 243-260.
- Black, R. E., C. G. Victora, et al. (2013). "Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries." Lancet.
- Blencowe, H., S. Cousens, et al. (2013). "Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births." Reprod Health **10 Suppl 1**: S2.
- Blencowe, H., S. Cousens, et al. (2012). "National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications." Lancet **379**(9832): 2162-2172.
- Blondel, B., I. Morin, et al. (2002). "Algorithms for combining menstrual and ultrasound estimates of gestational age: consequences for rates of preterm and postterm birth." BJOG **109**(6): 718-720.
- Bloss, E., F. Wainaina, et al. (2004). "Prevalence and predictors of underweight, stunting, and wasting among children aged 5 and under in western Kenya." J Trop Pediatr **50**(5): 260-270.
- Boardman, J. D., D. A. Powers, et al. (2002). "Low birth weight, social factors, and developmental outcomes among children in the United States." Demography **39**(2): 353-368.
- Bodeau-Livinec, F., V. Briand, et al. (2011). "Maternal anemia in Benin: prevalence, risk factors, and association with low birth weight." Am J Trop Med Hyg **85**(3): 414-420.
- Bondevik, G. T., R. T. Lie, et al. (2001). "Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal." Acta Obstet Gynecol Scand **80**(5): 402-408.
- Brandt, I., E. J. Sticker, et al. (2005). "Catch-up growth of supine length/height of very low birth weight, small for gestational age preterm infants to adulthood." J Pediatr **147**(5): 662-668.
- Briand, V., J. Bottero, et al. (2009). "Intermittent treatment for the prevention of malaria during pregnancy in Benin: a randomized, open-label equivalence trial comparing sulfadoxine-pyrimethamine with mefloquine." J Infect Dis **200**(6): 991-1001.
- Briand, V., G. Cottrell, et al. (2006). "Malaria and pregnancy." BJOG **113**(7): 854.
- Brodzki, J. and K. Marsal (2000). "Management of pregnancies with suspected intrauterine growth retardation in Sweden. Results of a questionnaire." Acta Obstet Gynecol Scand **79**(9): 723-728.
- Brown, C. A., S. B. Sohani, et al. (2008). "Antenatal care and perinatal outcomes in Kwale district, Kenya." BMC Pregnancy Childbirth **8**: 2.
- Brown, E. W., Lyon, R.A., & Anderson, N.A. (1945). "Causes of prematurity IV. Influence of maternal illness on the incidence of prematurity: Employment of a new criterion of

- prematurity for the Negro race. *American Journal of Diseases of Children*, 70, 314-317."
- Callaghan, W. M., M. F. MacDorman, et al. (2006). "The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States." *Pediatrics* **118**(4): 1566-1573.
- Chaffee, B. W. and J. C. King (2012). "Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review." *Paediatr Perinat Epidemiol* **26 Suppl 1**: 118-137.
- Chandra, P. C., H. J. Schiavello, et al. (2002). "Pregnancy outcomes in urban teenagers." *Int J Gynaecol Obstet* **79**(2): 117-122.
- Checkley, W., G. Buckley, et al. (2008). "Multi-country analysis of the effects of diarrhoea on childhood stunting." *Int J Epidemiol* **37**(4): 816-830.
- Checkley, W., L. D. Epstein, et al. (2003). "Effects of acute diarrhea on linear growth in Peruvian children." *Am J Epidemiol* **157**(2): 166-175.
- Cho, G., K. J. Min, et al. (2013). "High-risk human papillomavirus infection is associated with premature rupture of membranes." *BMC Pregnancy Childbirth* **13**: 173.
- Chopra, M., E. Mason, et al. (2013). "Ending of preventable deaths from pneumonia and diarrhoea: an achievable goal." *Lancet* **381**(9876): 1499-1506.
- Christian, P., S. K. Khatri, et al. (2003). "Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial." *BMJ* **326**(7389): 571-576.
- Christian, P., R. Klemm, et al. (2013). "Effects of vitamin A and beta-carotene supplementation on birth size and length of gestation in rural Bangladesh: a cluster-randomized trial." *Am J Clin Nutr* **97**(1): 188-194.
- Clark, R. H., P. Thomas, et al. (2003). "Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates." *Pediatrics* **111**(5 Pt 1): 986-990.
- Clayton, P. E., S. Cianfarani, et al. (2007). "Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society." *J Clin Endocrinol Metab* **92**(3): 804-810.
- Cnattingius, S. (2004). "The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes." *Nicotine Tob Res* **6 Suppl 2**: S125-140.
- Conde-Agudelo, A., A. Rosas-Bermudez, et al. (2006). "Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis." *Jama* **295**(15): 1809-1823.
- Cooke, R. J., S. B. Ainsworth, et al. (2004). "Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **89**(5): F428-430.
- Cooke, R. W. (2007). "Conventional birth weight standards obscure fetal growth restriction in preterm infants." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **92**(3): F189-192.
- Corbel, V., R. N'Guessan, et al. (2007). "Multiple insecticide resistance mechanisms in *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus* from Benin, West Africa." *Acta Trop* **101**(3): 207-216.
- Cottrell, G., P. Deloron, et al. (2006). "Prediction of *Plasmodium falciparum* placental infection according to the time of infection during pregnancy." *Acta Trop* **98**(3): 255-260.
- Cottrell, G., J. Y. Mary, et al. (2005). "Is malarial placental infection related to peripheral infection at any time of pregnancy?" *Am J Trop Med Hyg* **73**(6): 1112-1118.
- Cottrell, G., J. Y. Mary, et al. (2007). "The importance of the period of malarial infection during pregnancy on birth weight in tropical Africa." *Am J Trop Med Hyg* **76**(5): 849-854.

- Das, U. G. and G. D. Sysyn (2004). "Abnormal fetal growth: intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age." Pediatr Clin North Am **51**(3): 639-654, viii.
- Davidoff, M. J., T. Dias, et al. (2006). "Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002." Semin Perinatol **30**(1): 8-15.
- Davies, D. P., N. Senior, et al. (1982). "Size at birth of Asian and white Caucasian babies born in Leicester: implications for obstetric and paediatric practices." Early Hum Dev **6**(3): 257-263.
- De Jong, C. L., A. Francis, et al. (2000). "Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction." Ultrasound Obstet Gynecol **15**(1): 36-40.
- de Onis, M., M. Blossner, et al. (1998). "Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries." Eur J Clin Nutr **52 Suppl 1**: S5-15.
- Denoeud, L., N. Fievet, et al. (2007). "Is chloroquine chemoprophylaxis still effective to prevent low birth weight? Results of a study in Benin." Malar J **6**: 27.
- Deter, R. L. (1984). "Monitoring fetal growth with ultrasound." Mead Johnson Symp Perinat Dev Med(23): 37-46.
- Djenontin, A., S. Bio-Bangana, et al. (2010). "Culicidae diversity, malaria transmission and insecticide resistance alleles in malaria vectors in Ouidah-Kpomasse-Tori district from Benin (West Africa): A pre-intervention study." Parasit Vectors **3**: 83.
- Dubowitz, L. M., V. Dubowitz, et al. (1970). "Clinical assessment of gestational age in the newborn infant." J Pediatr **77**(1): 1-10.
- Durham, E., Jenss, R.M., & Christie, A.U. (1939). "A consideration of race and sex in relation to the growth and development of infants. The Journal of Pediatrics, 14(2), 156-160."
- Dusick, A. M., B. B. Poindexter, et al. (2003). "Growth failure in the preterm infant: can we catch up?" Semin Perinatol **27**(4): 302-310.
- Easterling, T. R., T. J. Benedetti, et al. (1991). "The effect of maternal hemodynamics on fetal growth in hypertensive pregnancies." Am J Obstet Gynecol **165**(4 Pt 1): 902-906.
- Ehrenkranz, R. A. (2007). "Estimated fetal weights versus birth weights: should the reference intrauterine growth curves based on birth weights be retired?" Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **92**(3): F161-162.
- Emery, E. S., 3rd, A. Eaton, et al. (1997). "Assessment of gestational age using birth certificate data compared with medical record data." Paediatr Perinat Epidemiol **11**(3): 313-321.
- Espo, M., T. Kulmala, et al. (2002). "Determinants of linear growth and predictors of severe stunting during infancy in rural Malawi." Acta Paediatr **91**(12): 1364-1370.
- Euser, A. M., C. C. de Wit, et al. (2008). "Growth of preterm born children." Horm Res **70**(6): 319-328.
- Euser, A. M., M. J. Finken, et al. (2005). "Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm." Am J Clin Nutr **81**(2): 480-487.
- Farooqi, A., B. Hagglof, et al. (2006). "Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study." Pediatrics **118**(5): e1452-1465.
- Farr, V., D. F. Kerridge, et al. (1966). "The value of some external characteristics in the assessment of gestational age at birth." Dev Med Child Neurol **8**(6): 657-660.
- Faye, O., J. Correa, et al. (1998). "[Malaria lethality in Dakar pediatric environment: study of risk factors]." Med Trop (Mars) **58**(4): 361-364.
- Feresu, S. A. (2003). "Does the modified Ballard method of assessing gestational age perform well in a Zimbabwean population?" Cent Afr J Med **49**(9-10): 97-103.

- Feresu, S. A., B. W. Gillespie, et al. (2002). "Improving the assessment of gestational age in a Zimbabwean population." Int J Gynaecol Obstet **78**(1): 7-18.
- Finnstrom, O. (1977). "Studies on maturity in newborn infants. IX. Further observations on the use of external characteristics in estimating gestational age." Acta Paediatr Scand **66**(5): 601-604.
- Fiscella, K. (1996). "Race, perinatal outcome, and amniotic infection." Obstet Gynecol Surv **51**(1): 60-66.
- Gardosi, J., A. Chang, et al. (1992). "Customised antenatal growth charts." Lancet **339**(8788): 283-287.
- Gardosi, J., T. Mul, et al. (1998). "Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths." Br J Obstet Gynaecol **105**(5): 524-530.
- Geva, R., R. Eshel, et al. (2006). "Memory functions of children born with asymmetric intrauterine growth restriction." Brain Res **1117**(1): 186-194.
- Gianni, M. L., P. Roggero, et al. (2012). "Postnatal catch-up fat after late preterm birth." Pediatr Res **72**(6): 637-640.
- Gibson, A., S. Carney, et al. (2006). "Growth and the premature baby." Horm Res **65 Suppl 3**: 75-81.
- Goldenberg, R. L. (2003). "The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection." J Nutr **133**(5 Suppl 2): 1645S-1648S.
- Goldenberg, R. L., W. W. Andrews, et al. (2008). "The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants." Am J Obstet Gynecol **198**(1): 43 e41-45.
- Goldenberg, R. L., J. F. Culhane, et al. (2008). "Epidemiology and causes of preterm birth." Lancet **371**(9606): 75-84.
- Goldenberg, R. L., J. F. Culhane, et al. (2005). "Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes." Clin Perinatol **32**(3): 523-559.
- Guyatt, H. L. and R. W. Snow (2004). "Impact of malaria during pregnancy on low birth weight in sub-Saharan Africa." Clin Microbiol Rev **17**(4): 760-769, table of contents.
- Haas, D. M. (2006). "Preterm birth." Clin Evid(15): 1966-1985.
- Hack, M., M. Schluchter, et al. (2003). "Growth of very low birth weight infants to age 20 years." Pediatrics **112**(1 Pt 1): e30-38.
- Hadlock, F. P., R. B. Harrist, et al. (1984). "Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements." Radiology **150**(2): 535-540.
- Haider, B. A., M. Y. Yakoob, et al. (2011). "Effect of multiple micronutrient supplementation during pregnancy on maternal and birth outcomes." BMC Public Health **11 Suppl 3**: S19.
- Hamalainen, H., K. Hakkarainen, et al. (2003). "Anaemia in the first but not in the second or third trimester is a risk factor for low birth weight." Clin Nutr **22**(3): 271-275.
- Han, Z., O. Lutsiv, et al. (2012). "Maternal height and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses." J Obstet Gynaecol Can **34**(8): 721-746.
- Haschke, F. and M. A. van't Hof (2000). "Euro-Growth references for breast-fed boys and girls: influence of breast-feeding and solids on growth until 36 months of age. Euro-Growth Study Group." J Pediatr Gastroenterol Nutr **31 Suppl 1**: S60-71.
- Haustein, K. O. (1999). "Cigarette smoking, nicotine and pregnancy." Int J Clin Pharmacol Ther **37**(9): 417-427.
- Hediger, M. L., M. D. Overpeck, et al. (2000). "Early infant feeding and growth status of US-born infants and children aged 4-71 mo: analyses from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994." Am J Clin Nutr **72**(1): 159-167.



- Hemming, K., J. L. Hutton, et al. (2006). "Differences between European birthweight standards: impact on classification of 'small for gestational age'." Dev Med Child Neurol **48**(11): 906-912.
- Hendler, I., R. L. Goldenberg, et al. (2005). "The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth." Am J Obstet Gynecol **192**(3): 882-886.
- Hibbard, J. U., I. Wilkins, et al. (2010). "Respiratory morbidity in late preterm births." Jama **304**(4): 419-425.
- Hoffman, H. J., C. R. Stark, et al. (1974). "Analysis of birth weight, gestational age, and fetal viability, U. S. births, 1968." Obstet Gynecol Surv **29**(9): 651-681.
- Huynh, B. T., N. Fievet, et al. (2012). "Consequences of gestational malaria on birth weight: finding the best timeframe for intermittent preventive treatment administration." PLoS One **7**(4): e35342.
- Huynh, B. T., N. Fievet, et al. (2011). "Influence of the timing of malaria infection during pregnancy on birth weight and on maternal anemia in Benin." Am J Trop Med Hyg **85**(2): 214-220.
- Iams, J. D., R. L. Goldenberg, et al. (1996). "The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network." N Engl J Med **334**(9): 567-572.
- Imdad, A. and Z. A. Bhutta (2012). "Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes." Paediatr Perinat Epidemiol **26 Suppl 1**: 138-152.
- Imdad, A. and Z. A. Bhutta (2012). "Maternal nutrition and birth outcomes: effect of balanced protein-energy supplementation." Paediatr Perinat Epidemiol **26 Suppl 1**: 178-190.
- Imdad, A. and Z. A. Bhutta (2013). "Nutritional management of the low birth weight/preterm infant in community settings: a perspective from the developing world." J Pediatr **162**(3 Suppl): S107-114.
- Imhoff-Kunsch, B. and R. Martorell (2012). "Nutrition interventions during pregnancy and maternal, newborn and child health outcomes." Paediatr Perinat Epidemiol **26 Suppl 1**: 1-3.
- INTERGROWTH-21st, T. (2008). International Fetal and Newborn Growth Consortium. The International Fetal and Newborn Growth Standards for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) Study Protocol, 2008, [www.intergrowth21.org.uk](http://www.intergrowth21.org.uk).
- Janjua, N. Z., E. Delzell, et al. (2009). "Determinants of low birth weight in urban Pakistan." Public Health Nutr **12**(6): 789-798.
- Johnson, M. J., S. A. Wootton, et al. (2012). "Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and meta-analysis." Pediatrics **130**(3): e640-649.
- Jones, K. L., L. K. Robinson, et al. (2006). "Accuracy of the diagnosis of physical features of fetal alcohol syndrome by pediatricians after specialized training." Pediatrics **118**(6): e1734-1738.
- Kabore, P., C. Potvliege, et al. (2004). "[Growth velocity and survival of full-term low birth weight infants in an African rural area (Burkina Faso)]." Arch Pediatr **11**(7): 807-814.
- Kalanda, B. (2007). "Maternal anthropometry and weight gain as risk factors for poor pregnancy outcomes in a rural area of southern Malawi." Malawi Med J **19**(4): 149-153.
- Kalanda, B. F., S. van Buuren, et al. (2005). "Catch-up growth in Malawian babies, a longitudinal study of normal and low birthweight babies born in a malarious endemic area." Early Hum Dev **81**(10): 841-850.
- Karlberg, J. and K. Albertsson-Wikland (1995). "Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height." Pediatr Res **38**(5): 733-739.

- Katz, J., A. C. Lee, et al. (2013). "Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis." Lancet **382**(9890): 417-425.
- Kawai, K., D. Spiegelman, et al. (2011). "Maternal multiple micronutrient supplementation and pregnancy outcomes in developing countries: meta-analysis and meta-regression." Bull World Health Organ **89**(6): 402-411B.
- Kikafunda, J. K., A. F. Walker, et al. (1998). "Risk factors for early childhood malnutrition in Uganda." Pediatrics **102**(4): E45.
- Kloosterman, G. (1970). "On intrauterine growth. The significance of prenatal care. *Int J Gynaecol Obstet* 1970; 8: 895-912."
- Koura, G. K., S. Ouedraogo, et al. (2012). "Anaemia during pregnancy: impact on birth outcome and infant haemoglobin level during the first 18 months of life." Trop Med Int Health **17**(3): 283-291.
- Kramer, M. S. (1987). "Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis." Bull World Health Organ **65**(5): 663-737.
- Kramer, M. S., K. Demissie, et al. (2000). "The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System." Jama **284**(7): 843-849.
- Kramer, M. S., T. Guo, et al. (2003). "Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding." Am J Clin Nutr **78**(2): 291-295.
- Kramer, M. S., T. Guo, et al. (2002). "Breastfeeding and infant growth: biology or bias?" Pediatrics **110**(2 Pt 1): 343-347.
- Kramer, M. S., T. Guo, et al. (2004). "Feeding effects on growth during infancy." J Pediatr **145**(5): 600-605.
- Kramer, M. S., L. Matush, et al. (2007). "Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial." Am J Clin Nutr **86**(6): 1717-1721.
- Kramer, M. S., E. E. Moodie, et al. (2011). "Breastfeeding and infant size: evidence of reverse causality." Am J Epidemiol **173**(9): 978-983.
- Kruger, H. S. (2005). "Maternal anthropometry and pregnancy outcomes: a proposal for the monitoring of pregnancy weight gain in outpatient clinics in South Africa." Curationis **28**(4): 40-49.
- Krupa, F. G., D. Faltin, et al. (2006). "Predictors of preterm birth." Int J Gynaecol Obstet **94**(1): 5-11.
- Lagerstrom, M., K. Bremme, et al. (1994). "Long-term development for girls and boys at age 16-18 as related to birth weight and gestational age." Int J Psychophysiol **17**(2): 175-180.
- Landis, S. H., V. Lokomba, et al. (2009). "Impact of maternal malaria and under-nutrition on intrauterine growth restriction: a prospective ultrasound study in Democratic Republic of Congo." Epidemiol Infect **137**(2): 294-304.
- Laron, Z. and F. Mimouni (2005). "Confusion around the definition of small for gestational age (SGA)." Pediatr Endocrinol Rev **2**(3): 364-365.
- Lawn, J. E., S. Cousens, et al. (2005). "4 million neonatal deaths: when? Where? Why?" Lancet **365**(9462): 891-900.
- Le Hesran, J. Y., M. Cot, et al. (1997). "Maternal placental infection with *Plasmodium falciparum* and malaria morbidity during the first 2 years of life." Am J Epidemiol **146**(10): 826-831.
- Le Port, A., G. Cottrell, et al. (2011). "Prevention of malaria during pregnancy: assessing the effect of the distribution of IPTp through the national policy in Benin." Am J Trop Med Hyg **84**(2): 270-275.

- Lee, P. A., S. D. Chernausk, et al. (2003). "International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001." Pediatrics **111**(6 Pt 1): 1253-1261.
- Levy, A., D. Fraser, et al. (2005). "Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **122**(2): 182-186.
- Lubchenco, L. O., C. Hansman, et al. (1966). "Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks." Pediatrics **37**(3): 403-408.
- Lubchenco, L. O., C. Hansman, et al. (1963). "Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation." Pediatrics **32**: 793-800.
- Lumley, J. (2003). "Defining the problem: the epidemiology of preterm birth." BJOG **110** **Suppl 20**: 3-7.
- Luxemburger, C., R. McGready, et al. (2001). "Effects of malaria during pregnancy on infant mortality in an area of low malaria transmission." Am J Epidemiol **154**(5): 459-465.
- Lynch, C. D. and J. Zhang (2007). "The research implications of the selection of a gestational age estimation method." Paediatr Perinat Epidemiol **21** **Suppl 2**: 86-96.
- Mabiala-Babela, J. R., V. C. Matingou, et al. (2007). "[Risk factors for low birth weight in Brazzaville, Congo]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) **36**(8): 795-798.
- Makhoul, I. R., M. Soudack, et al. (2004). "Sonographic biometry of the frontal lobe in normal and growth-restricted neonates." Pediatr Res **55**(5): 877-883.
- Maleta, K., S. M. Virtanen, et al. (2003). "Childhood malnutrition and its predictors in rural Malawi." Paediatr Perinat Epidemiol **17**(4): 384-390.
- Malhotra, M., J. B. Sharma, et al. (2002). "Maternal and perinatal outcome in varying degrees of anemia." Int J Gynaecol Obstet **79**(2): 93-100.
- Man, W. D., M. Weber, et al. (1998). "Nutritional status of children admitted to hospital with different diseases and its relationship to outcome in The Gambia, West Africa." Trop Med Int Health **3**(8): 678-686.
- Mandrzzato, G., A. Antsaklis, et al. (2008). "Intrauterine restriction (IUGR)." J Perinat Med **36**(4): 277-281.
- Marchant, T., B. Willey, et al. (2012). "Neonatal mortality risk associated with preterm birth in East Africa, adjusted by weight for gestational age: individual participant level meta-analysis." PLoS Med **9**(8): e1001292.
- Marks, K. A., B. Reichman, et al. (2006). "Fetal growth and postnatal growth failure in very-low-birthweight infants." Acta Paediatr **95**(2): 236-242.
- Marquis, G. S., J. P. Habicht, et al. (1997). "Association of breastfeeding and stunting in Peruvian toddlers: an example of reverse causality." Int J Epidemiol **26**(2): 349-356.
- Martorell, R., U. Ramakrishnan, et al. (1998). "Intrauterine growth retardation, body size, body composition and physical performance in adolescence." Eur J Clin Nutr **52** **Suppl 1**: S43-52; discussion S52-43.
- Martorell, R. and A. Zongrone (2012). "Intergenerational influences on child growth and undernutrition." Paediatr Perinat Epidemiol **26** **Suppl 1**: 302-314.
- McCowan, L. M., J. E. Harding, et al. (2005). "Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity." BJOG **112**(8): 1026-1033.
- McGregor, I. A., M. E. Wilson, et al. (1983). "Malaria infection of the placenta in The Gambia, West Africa; its incidence and relationship to stillbirth, birthweight and placental weight." Trans R Soc Trop Med Hyg **77**(2): 232-244.

- Medhin, G., C. Hanlon, et al. (2010). "Prevalence and predictors of undernutrition among infants aged six and twelve months in Butajira, Ethiopia: the P-MaMiE Birth Cohort." BMC Public Health **10**: 27.
- Menendez, C., J. Ordi, et al. (2000). "The impact of placental malaria on gestational age and birth weight." J Infect Dis **181**(5): 1740-1745.
- Mercer, B. M., R. L. Goldenberg, et al. (1999). "The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network." Am J Obstet Gynecol **181**(5 Pt 1): 1216-1221.
- Milman, A., E. A. Frongillo, et al. (2005). "Differential improvement among countries in child stunting is associated with long-term development and specific interventions." J Nutr **135**(6): 1415-1422.
- Mineo, S., M. Niikura, et al. (2013). "Development of severe pathology in immunized pregnant mice challenged with lethal malaria parasites." Infect Immun **81**(10): 3865-3871.
- Mohanty, C., R. Prasad, et al. (2006). "Maternal anthropometry as predictors of low birth weight." J Trop Pediatr **52**(1): 24-29.
- Morris, S. S., C. G. Victora, et al. (1998). "Length and ponderal index at birth: associations with mortality, hospitalizations, development and post-natal growth in Brazilian infants." Int J Epidemiol **27**(2): 242-247.
- Mukhopadhyay, K., R. Mahajan, et al. (2013). "Longitudinal growth of very low birth weight neonates during first year of life and risk factors for malnutrition in a developing country." Acta Paediatr **102**(3): 278-281.
- Mutabingwa, T. K., M. C. Bolla, et al. (2005). "Maternal malaria and gravidity interact to modify infant susceptibility to malaria." PLoS Med **2**(12): e407.
- Myking, S., H. A. Boyd, et al. (2013). "X-chromosomal maternal and fetal SNPs and the risk of spontaneous preterm delivery in a Danish/Norwegian genome-wide association study." PLoS One **8**(4): e61781.
- Nabukera, S. K., M. S. Wingate, et al. (2009). "Racial disparities in perinatal outcomes and pregnancy spacing among women delaying initiation of childbearing." Matern Child Health J **13**(1): 81-89.
- Narchi, H., A. Skinner, et al. (2010). "Small for gestational age neonates--are we missing some by only using standard population growth standards and does it matter?" J Matern Fetal Neonatal Med **23**(1): 48-54.
- Ndyomugenyi, R., S. E. Clarke, et al. (2011). "Efficacy of malaria prevention during pregnancy in an area of low and unstable transmission: an individually-randomised placebo-controlled trial using intermittent preventive treatment and insecticide-treated nets in the Kabale Highlands, southwestern Uganda." Trans R Soc Trop Med Hyg **105**(11): 607-616.
- Neggers, Y. and R. L. Goldenberg (2003). "Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome." J Nutr **133**(5 Suppl 2): 1737S-1740S.
- Ngoc, N. T., M. Merialdi, et al. (2006). "Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries." Bull World Health Organ **84**(9): 699-705.
- Nieto, A., R. Matorras, et al. (1998). "Neonatal morbidity associated with disproportionate intrauterine growth retardation at term." J Obstet Gynaecol **18**(6): 540-543.
- Niklasson, A. and K. Albertsson-Wikland (2008). "Continuous growth reference from 24th week of gestation to 24 months by gender." BMC Pediatr **8**: 8.
- Oken, E., K. P. Kleinman, et al. (2003). "A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference." BMC Pediatr **3**: 6.

- Olusanya, B. O. (2010). "Intrauterine growth restriction in a low-income country: Risk factors, adverse perinatal outcomes and correlation with current WHO Multicenter Growth Reference." *Early Hum Dev* **86**(7): 439-444.
- Olusanya, B. O., S. L. Wirz, et al. (2010). "Prevalence, pattern and risk factors for undernutrition in early infancy using the WHO Multicentre Growth Reference: a community-based study." *Paediatr Perinat Epidemiol* **24**(6): 572-583.
- One-Thousand-DAYS (2010). <http://www.thousanddays.org/>.
- Onyango, A. W., E. Borghi, et al. (2013). "Complementary feeding and attained linear growth among 6-23-month-old children." *Public Health Nutr*: 1-9.
- Osmond, C. and D. J. Barker (2000). "Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women." *Environ Health Perspect* **108 Suppl 3**: 545-553.
- Osrin, D., A. Vaidya, et al. (2005). "Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on birthweight and gestational duration in Nepal: double-blind, randomised controlled trial." *Lancet* **365**(9463): 955-962.
- Ouedraogo, S., G. K. Koura, et al. (2012). "Maternal anemia at first antenatal visit: prevalence and risk factors in a malaria-endemic area in Benin." *Am J Trop Med Hyg* **87**(3): 418-424.
- Ozaltin, E., K. Hill, et al. (2010). "Association of maternal stature with offspring mortality, underweight, and stunting in low- to middle-income countries." *Jama* **303**(15): 1507-1516.
- Parkin, J. M., E. N. Hey, et al. (1976). "Rapid assessment of gestational age at birth." *Arch Dis Child* **51**(4): 259-263.
- Patterson, R. M. and M. R. Pouliot (1987). "Neonatal morphometrics and perinatal outcome: who is growth retarded?" *Am J Obstet Gynecol* **157**(3): 691-693.
- Pennell, C. E., B. Jacobsson, et al. (2007). "Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research." *Am J Obstet Gynecol* **196**(2): 107-118.
- Porter, T. F., A. M. Fraser, et al. (1997). "The risk of preterm birth across generations." *Obstet Gynecol* **90**(1): 63-67.
- Powls, A., N. Botting, et al. (1996). "Growth impairment in very low birthweight children at 12 years: correlation with perinatal and outcome variables." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **75**(3): F152-157.
- Ramakrishnan, U., F. Grant, et al. (2012). "Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review." *Paediatr Perinat Epidemiol* **26 Suppl 1**: 285-301.
- Ramakrishnan, U., F. K. Grant, et al. (2012). "Effect of multiple micronutrient supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review." *Paediatr Perinat Epidemiol* **26 Suppl 1**: 153-167.
- Ramakrishnan, U., R. Martorell, et al. (1999). "Role of intergenerational effects on linear growth." *J Nutr* **129**(2S Suppl): 544S-549S.
- RCOG (2002). "The Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small for gestational age fetus. Guideline N.31 London."
- Resnik, R. (2002). "Intrauterine growth restriction." *Obstet Gynecol* **99**(3): 490-496.
- Roberfroid, D., L. Huybregts, et al. (2008). "Effects of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal growth: a double-blind randomized controlled trial in rural Burkina Faso." *Am J Clin Nutr* **88**(5): 1330-1340.
- Robinson, R. J. (1966). "Assessment of gestational age by neurological examination." *Arch Dis Child* **41**(218): 437-447.

- Romero, R., J. Espinoza, et al. (2006). "The preterm parturition syndrome." BJOG **113** Suppl 3: 17-42.
- Rooth, G. (1980). "Low birthweight revised." Lancet **1**(8169): 639-641.
- Sania, A., D. Spiegelman, et al. (2013). "The Contribution of Preterm Birth and Intrauterine Growth Restriction to Infant Mortality in Tanzania." Paediatr Perinat Epidemiol.
- Sant'Anna, L. B. and D. O. Tosello (2006). "Fetal alcohol syndrome and developing craniofacial and dental structures--a review." Orthod Craniofac Res **9**(4): 172-185.
- Santos, I. S., A. Matijasevich, et al. (2008). "Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort." Paediatr Perinat Epidemiol **22**(4): 350-359.
- Savitz, D. A., J. W. Terry, Jr., et al. (2002). "Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination." Am J Obstet Gynecol **187**(6): 1660-1666.
- Scholl, T. O. (2005). "Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant." Am J Clin Nutr **81**(5): 1218S-1222S.
- Scholl, T. O., M. Sowers, et al. (2001). "Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications." Am J Epidemiol **154**(6): 514-520.
- Scrimshaw, N. S., C. E. Taylor, et al. (1969). "Interactions of nutrition and infection." WHO Chron **23**(8): 369-374.
- Shah, P. S. (2010). "Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses." Acta Obstet Gynecol Scand **89**(7): 862-875.
- Shah, P. S. and A. Ohlsson (2009). "Effects of prenatal multimicronutrient supplementation on pregnancy outcomes: a meta-analysis." CMAJ **180**(12): E99-108.
- Shaheen, R., A. de Francisco, et al. (2006). "Effect of prenatal food supplementation on birth weight: an observational study from Bangladesh." Am J Clin Nutr **83**(6): 1355-1361.
- Shepard, M. J., V. A. Richards, et al. (1982). "An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound." Am J Obstet Gynecol **142**(1): 47-54.
- Sherry, B., Z. Mei, et al. (2003). "Evaluation of and recommendations for growth references for very low birth weight (< or =1500 grams) infants in the United States." Pediatrics **111**(4 Pt 1): 750-758.
- Shobeiri F, B. K. a. N. M. (2006). "A prospective study of maternal hemoglobin status of Indian women during pregnancy and pregnancy outcome." Nutrition Research **26**(5): 209-213.
- Simondon, K. B. and F. Simondon (1998). "Mothers prolong breastfeeding of undernourished children in rural Senegal." Int J Epidemiol **27**(3): 490-494.
- Smith, G. C., J. P. Pell, et al. (2003). "Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study." Bmj **327**(7410): 313.
- Smith, L. K., E. S. Draper, et al. (2007). "Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **92**(1): F11-14.
- Soscia, S. J., M. Tong, et al. (2006). "Chronic gestational exposure to ethanol causes insulin and IGF resistance and impairs acetylcholine homeostasis in the brain." Cell Mol Life Sci **63**(17): 2039-2056.
- Stanton, C., J. E. Lawn, et al. (2006). "Stillbirth rates: delivering estimates in 190 countries." Lancet **367**(9521): 1487-1494.
- Stephensen, C. B. (1999). "Burden of infection on growth failure." J Nutr **129**(2S Suppl): 534S-538S.
- Stevens, G. A., M. M. Finucane, et al. (2012). "Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data." Lancet **380**(9844): 824-834.

- ter Kuile, F. O., D. J. Terlouw, et al. (2003). "Impact of permethrin-treated bed nets on malaria and all-cause morbidity in young children in an area of intense perennial malaria transmission in western Kenya: cross-sectional survey." Am J Trop Med Hyg **68**(4 Suppl): 100-107.
- Teune, M. J., S. Bakhuizen, et al. (2011). "A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm." Am J Obstet Gynecol **205**(4): 374 e371-379.
- Thomas, P., J. Peabody, et al. (2000). "A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender." Pediatrics **106**(2): E21.
- Thompson, J. M., P. M. Clark, et al. (2001). "Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study." J Paediatr Child Health **37**(4): 369-375.
- Thompson, J. M., L. M. Irgens, et al. (2006). "Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth." Paediatr Perinat Epidemiol **20**(3): 182-187.
- Tobon-Castano, A., M. A. Solano, et al. (2011). "[Intrauterine growth retardation, low birth weight and prematurity in neonates of pregnant women with malaria in Colombia]." Rev Soc Bras Med Trop **44**(3): 364-370.
- Tolsa, C. B., S. Zimine, et al. (2004). "Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction." Pediatr Res **56**(1): 132-138.
- Torres-Arreola, L. P., P. Constantino-Casas, et al. (2005). "Socioeconomic factors and low birth weight in Mexico." BMC Public Health **5**: 20.
- Tucker, J. and W. McGuire (2004). "Epidemiology of preterm birth." Bmj **329**(7467): 675-678.
- Tyson, J. E., N. A. Parikh, et al. (2008). "Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age." N Engl J Med **358**(16): 1672-1681.
- Ukwuani, F. A. and C. M. Suchindran (2003). "Implications of women's work for child nutritional status in sub-Saharan Africa: a case study of Nigeria." Soc Sci Med **56**(10): 2109-2121.
- UNICEF (2004). Low Birthweight: Country, regional and global estimates. United Nations Children's Fund and World Health Organization. UNICEF, New York 2004.
- UNICEF (2009). Tracking progress on maternal and child nutrition: a survival and development priority. UNICEF, New York.
- UNICEF (2013). The State of the World's Children 2013. UNICEF Global Databases 2012. . NEW YORK.
- Usher, R. and F. McLean (1969). "Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation." J Pediatr **74**(6): 901-910.
- Valero De Bernabe, J., T. Soriano, et al. (2004). "Risk factors for low birth weight: a review." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **116**(1): 3-15.
- Van de Poel, E., A. R. Hosseinpour, et al. (2007). "Malnutrition and the disproportional burden on the poor: the case of Ghana." Int J Equity Health **6**: 21.
- Vella, V., A. Tomkins, et al. (1992). "Determinants of child nutrition and mortality in north-west Uganda." Bull World Health Organ **70**(5): 637-643.
- Verhoeff, F. H., B. J. Brabin, et al. (2001). "An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi." Eur J Clin Nutr **55**(8): 682-689.
- Victora, C. G., L. Adair, et al. (2008). "Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital." Lancet **371**(9609): 340-357.

- Villar, J. and J. M. Belizan (1982). "The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies." Am J Obstet Gynecol **143**(7): 793-798.
- Villar, J., J. M. Belizan, et al. (1982). "Postnatal growth of intrauterine growth retarded infants." Early Hum Dev **6**(3): 265-271.
- Villar J, B. P. (2002). "WHO antenatal care randomized trial: Manual for the implementation of the new model. Geneva, WHO; 2002. ."
- Villar, J., M. de Onis, et al. (1990). "The differential neonatal morbidity of the intrauterine growth retardation syndrome." Am J Obstet Gynecol **163**(1 Pt 1): 151-157.
- Vohr, B. R., J. E. Tyson, et al. (2009). "Maternal age, multiple birth, and extremely low birth weight infants." J Pediatr **154**(4): 498-503 e492.
- von Beckerath, A. K., M. Kollmann, et al. (2013). "Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction." Am J Obstet Gynecol **208**(2): 130 e131-136.
- Waller, D. K., W. D. Spears, et al. (2000). "Assessing number-specific error in the recall of onset of last menstrual period." Paediatr Perinat Epidemiol **14**(3): 263-267.
- Wamani, H., A. N. Astrom, et al. (2007). "Boys are more stunted than girls in sub-Saharan Africa: a meta-analysis of 16 demographic and health surveys." BMC Pediatr **7**: 17.
- Wamani, H., T. Tylleskar, et al. (2004). "Mothers' education but not fathers' education, household assets or land ownership is the best predictor of child health inequalities in rural Uganda." Int J Equity Health **3**(1): 9.
- Warrington, N. M., Y. Y. Wu, et al. (2013). "Modelling BMI trajectories in children for genetic association studies." PLoS One **8**(1): e53897.
- Wells, J. C. (2000). "Natural selection and sex differences in morbidity and mortality in early life." J Theor Biol **202**(1): 65-76.
- White, L. J., S. J. Lee, et al. (2012). "Estimation of gestational age from fundal height: a solution for resource-poor settings." J R Soc Interface **9**(68): 503-510.
- WHO (1961). "Aspects of low birth weight.report of the expert committee of maternal child health." WHO technical report **217**: 3-16.
- WHO (1977). "WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. Acta Obstet Gynecol Scand 1977; 56: 247-53." Acta Obstet Gynecol Scand.
- WHO (1995). Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. A report of a WHO Expert Committee. WHO technical series. Geneva **report 854**.
- WHO (2004). A strategic framework for malaria prevention and control during pregnancy in the African region. Brazzaville. WHO regional office for Africa, 2004. AFR/MAL/04/01.
- WHO (2010). "Indicators for assessing infant and young child feeding practices part 3: country profiles."
- Wilcox, A. and I. Russell (1990). "Why small black infants have a lower mortality rate than small white infants: the case for population-specific standards for birth weight." J Pediatr **116**(1): 7-10.
- Wilcox, A. J. (2001). "On the importance--and the unimportance--of birthweight." Int J Epidemiol **30**(6): 1233-1241.
- Williams, R. L., R. K. Creasy, et al. (1982). "Fetal growth and perinatal viability in California." Obstet Gynecol **59**(5): 624-632.
- Winkvist, A., I. Mogren, et al. (1998). "Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks." Int J Epidemiol **27**(2): 248-254.



- Wit, J. M., M. J. Finken, et al. (2005). "Confusion around the definition of small for gestational age." Pediatr Endocrinol Rev **3**(1): 52-53; author reply 54.
- Wood, N. S., K. Costeloe, et al. (2003). "The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less." Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed **88**(6): F492-500.
- Xiong, X., P. Buekens, et al. (2000). "Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis." Am J Perinatol **17**(3): 137-146.
- Yasmin, S., D. Osrin, et al. (2001). "Neonatal mortality of low-birth-weight infants in Bangladesh." Bull World Health Organ **79**(7): 608-614.
- Zerfu, T. A. and H. T. Ayele (2013). "Micronutrients and pregnancy; effect of supplementation on pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review." Nutr J **12**: 20.
- Zheng, X., E. Feingold, et al. (2013). "Association of maternal CNVs in GSTT1/GSTT2 with smoking, preterm delivery, and low birth weight." Front Genet **4**: 196.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Méthode de Ballard. Critères de maturité neuromusculaire et physique.

### Maturité neuromusculaire

Score	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Fenêtre carrée (poignet)	> 90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Fléxion du bras							
Angle poplité	180°	160°	140°	120°	100°	90°	< 90°
Signe du foulard							
Talon à oreille							

### Maturité physique

Peau	Collante, friable, transparente	Gélatineuse, rouge, translucide	Lisse, rose ; veines visibles	Desquamation superficielle et/ou éruption ; qqes veines	Gerçures, zones pâles, veines rares	Parcheminement, gerçures profondes, pas de vaisseaux	Aspect de cuir, gercée, rides
Lanugo	Aucun	Epars	Abondant	Moins dense	Zone imberbe	Presque complètement chauve	Grade de maturité
Surface plantaire	Talon-orteil 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 mm, pas de pli	Légères marques rouges	Pli antérieur transverse uniquement	2/3 plis antérieurs	Plis sur toute la plante du pied	Score Sem.
Seins	Imperceptible	A peine perceptible	Aréole plate, pas de bourgeon	Aréole en pointillé, bourgeon 1-2 mm	Aréole surélevée, bourgeon 3-4 mm	Aréole complète, bourgeon 5-10 mm	-10 20
Yeux/ oreilles	Paupières fusionnées lâche : -1 serrée : -2	Paupières ouvertes, pavillon plat, reste plié	Pavillon légèrement incurvé, mou, rétraction lente	Pavillon bien courbé, rétraction rapide	Formé et ferme, rétraction immédiate	Cartilage épais, oreille rigide	-5 22
Organes génitaux (mâle)	Scrotum plat, lisse	Scrotum vide, quelques plis peu visibles	Testicules dans le canal supérieur, plis rares	Descente des testicules, quelques plis	Testicules descendus, plis nombreux	Testicules suspendus, plis nombreux	0 24
Organes génitaux (féminins)	Clitoris proéminent, grandes lèvres plates	Clitoris proéminent, petites lèvres de petite dimension	Clitoris proéminent, grossissant les petites lèvres	Grandes et petites lèvres également proéminentes	Grandes lèvres importantes, petites lèvres réduites	Grandes lèvres couvrent clitoris et petites lèvres	5 26
							10 28
							15 30
							20 32
							25 34
							30 36
							35 38
							40 40
							45 42
							50 44

**Annexe 2** : Tableau de correspondance entre le score de Ballard étendu et l'âge gestationnel.

Score	Age gestationnel
0	24
1	24,3
2	24,6
3	25,1
4	25,4
5	26
6	26,3
7	26,6
8	27,1
9	27,4
10	28
11	28,3
12	28,6
13	29,1
14	29,4
15	30
16	30,3
17	30,6
18	31,1
19	31,4
20	32
21	32,3
22	32,6
23	33,1
24	33,4
25	34
26	34,3
27	34,6
28	35,1
29	35,4
30	36
31	36,3
32	36,6
33	37,1
34	37,4
35	38
36	38,3
37	38,6
38	39,1
39	39,4
40	40
41	40,3
42	40,6
43	41,1
44	41,4
45	42
46	42,3
47	42,6
48	43,1
49	43,4
50	44

